

Abril-Junho 1990



ACTA

REUMATOLÓGICA
PORTUGUESA

Vol. XV

2

ÓRGÃO OFICIAL DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE REUMATOLOGIA

a hora da toma pode ser importante



MSD
MERCK
SHARP &
DOHME


Indocid[®]-R
(Indometacina de acção prolongada, MSD)



ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

(TRIMESTRAL)

VOLUME XV — TOMO 2

1990 — ABRIL-JUNHO

N.º 55

Sumário

EDITORIAL

- Artrite Reumatoide
Causa de Morte Antecipada
Jaime Branco, Viviana Tavares 65

ARTIGOS ORIGINAIS

- Artrite Reumatóide no Sexo Masculino
Viviana Tavares, Jaime C. Branco
Viana Queiroz 69

CASOS CLÍNICOS

- Osteomalácia Secundária
a Doença Celiaca do Adulto
Rui Leitão, Luis Gaião, Canas da Silva
Melo Gomes, M. Viana Queiroz 117

Registo: Inscrita na Direcção-Geral da Comunicação Social com o n.º 101897.

EDIÇÃO E PROPRIEDADE: Sociedade Portuguesa de Reumatologia (Liga Portuguesa contra o Reumatismo).

REDACÇÃO E ADMINISTRAÇÃO: Sociedade Portuguesa de Reumatologia — Rua de D. Estefânia, 187-189 — 1000 Lisboa —
Telefs. 57 23 26 - 4 07 64.

COMPOSIÇÃO E IMPRESSÃO: Publicações Ciência e Vida, Lda. — Rua Victor Cordon, n.º 24 - 1.º Dt.º — 1200 Lisboa —
Telefs. 32 05 65 - 32 79 89.

Esta publicação é subsidiada por:
Junta Nacional de Investigação Científica e Tecnológica
Instituto Nacional de Investigação Científica

Sommaire

EDITORIAL	
— Poliartrite Rhumatoide: cause de mort antecépée <i>J. Branco, V. Tavares</i>	65
MEMOIRES ORIGINAUX	
— La Poliartrite Rhumatoide du Sexe Masculin <i>V. Tavares, J. Branco, Viana de Queiroz</i>	69
CAS CLINIQUES	
— Ostéomalacie sécondaire a maladie coelique de l'adulte <i>R. Leitão, L. Gaião, Canas da Silva, Melo Gomes, V. Queiroz</i>	117

Contents

FOREWORD	
— Rheumatoid Arthritis: cause of anticipated death <i>J. Branco, V. Tavares</i>	65
ORIGINAL PAPERS	
— Rheumatoid Arthritis in male patients <i>V. Tavares, J. Branco, Viana de Queiroz</i>	69
CASE REPORTS	
— Secondary Osteomalacia to adult's celiac disease <i>R. Leitão, L. Gaião, Canas da Silva, Melo Gomes, V. Queiroz</i>	117

FICHA TÉCNICA:

DIRECTOR: J. A. Pereira da Silva. **REDACTOR-CHEFE:** Prof. M. Viana Queiroz.

REDACTORES: Drs. Adriano Neto, A. C. Alves Matos, António Vilar, Aurora Marques, C. Miranda Rosa, Jaime C. Branco, João Ramos, J. F. Ribeiro da Silva, J. Espírito Santo, J. Canas da Silva, J.A. Melo Gomes, J. Teixeira da Costa, M.ª Cristina Catita e Mário Bexiga.

CONSELHO CIENTÍFICO: O Conselho Científico da Sociedade Portuguesa de Reumatologia.

DISTRIBUIÇÃO: Aos membros da Sociedade Portuguesa de Reumatologia e, sempre que possível, a Instituições Médicas, de Reumatologia ou não, nacionais e estrangeiras (Ligas, Faculdades, Centros Científicos, Sociedades Médicas, Hospitais e Serviços, Revistas e Jornais Médicos e a outras Instituições Culturais).

PUBLICAÇÃO: Trimestral (Março, Junho, Setembro e Dezembro). faz e solicita a permuta. **REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA:** *Acta Reuma. Port.*, volume (tomo): pág.-pág., ano.

Assinatura anual (1 volume, 4 tomos): Portugal 800\$00; Espanha 1.200 Pst; Resto do Mundo, US\$20.

Número avulso: 280\$00; US\$5.

NORMAS DE PUBLICAÇÃO:

- 1 — A Redacção aceita trabalhos clínicos ou de investigação da especialidade ou a ela ligados. reserva-se o direito de só aceitar artigos ainda inéditos.
- 2 — Os artigos publicados e os textos das comunicações apresentadas em sessões científicas da Sociedade, ou por ela organizadas, são propriedade da «Acta», reservando-se a Redacção o direito de autorizar a sua inserção total ou parcial, noutras publicações.
- 3 — A doutrina dos artigos publicados é da exclusiva responsabilidade dos autores.
- 4 — Os artigos podem ser redigidos em português, francês, inglês ou espanhol, dactilografados a dois espaços, numa só face do papel, com margens largas e em duplicado.
- 5 — Referenciados com o título em português, francês e inglês (e facultativamente em espanhol ou alemão), nome do(s) autor(es) e seus títulos académicos e profissionais; instituições onde foi executado ou a que pertence o autor e respectivo director; localidade e país.
- 6 — O texto deve ser precedido de um resumo sucinto, curto mas suficientemente esclarecedor, em português, francês e inglês (facultativamente, em espanhol e/ou alemão).
- 7 — Cada artigo tem direito até cinco gravuras; além deste número a Redacção reserva-se o direito de as debitar pelo custo. As fotografias devem ter nitidez suficiente para dar reprodução e os gráficos e desenhos a tinta preta e em papel branco ou vegetal; em folhas separadas, anotadas no verso, a respectiva legenda, dactilografada, e a ordem numérica.
- 8 — As referências bibliográficas, conforme o *index medicus*: apelido (maiúsculas), nome e pronome do(s) autor(es); título, nome da publicação ou editor; localidade; volume; página; ano. Deve observar-se a ordem alfabética do último nome do autor (ou do 1.º autor).
- 9 — Cada autor tem direito a 25 separatas. Para além deste número, serão debitadas pelo preço de custo, se forem requisitadas com a devida antecedência.
- 10 — É da competência e responsabilidade da Redacção, a revisão das provas.

ARTRITE REUMATOIDE: CAUSA DE MORTE ANTECIPADA

JAIME C. BRANCO*, VIVIANA TAVARES**

É convicção tradicional e generalizada que não existe aumento da mortalidade entre os doentes com Artrite Reumatóide, (A.R.) Esta ideia advém, provavelmente, de quatro ilusórias razões:

- 1. A maioria dos estudos estatísticos realizados sobre grandes populações de doentes com A.R. incluem indivíduos que não sofrem daquela doença. Muitos dos doentes que preenchem os critérios da ARA para A.R. num determinado momento, não desenvolvem uma doença progressiva mas parecem antes ter uma afecção auto-limitada (1).*
- 2. Existe a percepção de que os fármacos de fundo são terapêuticas muito activas para o controlo clínico da A.R. De facto, isso não acontece visto que a remissão completa com os sais de ouro e a penicilamina apenas ocorre em 20% dos doentes e destes só 10% (isto é 2% do total) mantêm essa remissão ao fim de 3 anos (2, 3).*
- 3. Os médicos desconhecem em absoluto as causas de abandono da consulta pelos doentes com A.R. Num estudo por nós realizado com a finalidade de avaliar as causas de abandono pelos doentes com A.R. da consulta de Reumatologia do Hospital de Santa Maria em Lisboa, verificámos que a morte constituiu o primeiro motivo para os homens (39,3% do total de abandonos) e a segunda causa para as mulheres (33,3%) (4).*
- 4. A A.R. é raramente identificada como causa imediata de morte e a maior parte das vezes não é sequer incluída na certidão de óbito. A análise de 2262 mortes ocorridas em doentes com A.R. de 13 diferentes localidades nos E.U.A. evidencia causas de morte percentualmente semelhantes às da população americana em geral apesar das infecções e as afecções renais, respiratórias e gastrointestinais serem mais frequentes entre os doentes com AR (5).*

* Interno com o grau de Assistente Hospitalar de Reumatologia

**Interna do Complementar de Reumatologia

Mas embora os doentes com A.R. aparentemente faleçam pelas mesmas razões imediatas que a população em geral, o estudo da evolução da A.R. indica que aqueles doentes morrem com idades inferiores às esperadas para a restante população. De nove estudos em que a evolução da A.R. foi analisada, durante 5 ou mais anos, em vários países (Canadá, Inglaterra, Finlândia, Holanda, Suécia e E.U.A.) podem tirar-se algumas conclusões (6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14):

- a) As diferenças na incidência da mortalidade entre os doentes com A.R. e a população de controlo só são reconhecíveis após 2 ou 3 anos de observação (períodos de tempo mais longos do que os habitualmente utilizados nos ensaios terapêuticos e na maioria dos estudos clínicos).
- b) Os aumentos mais substanciais da mortalidade na A.R. são observados entre o 3.º e o 10.º anos após a observação inicial do doente.
- c) Entre os doentes com A.R., como na população em geral, a esperança de vida da mulher é consideravelmente mais longa que a do homem.
- d) Em todos os nove estudos existe uma "aceleração" da mortalidade dos doentes com A.R. visto que nestes a morte ocorre mais precocemente que na população em geral.

Esta antecipação da morte nos doentes com A.R. pode, pelo menos parcialmente, encontrar justificação nos resultados de um estudo (COMPASS STUDY) ainda não publicado (15). Neste estudo realizado, nos E.U.A., com o objectivo de investigar a incidência de doença maligna em doentes com A.R. (n=32076) tendo como controlos doentes hipertensos (n=103238) a A.R. foi dividida em três subgrupos (AR1: doentes a fazer ou que fizeram pelo menos uma medicação de fundo; AR2: doentes que já sofreram pelo menos um internamento hospitalar e/ou fizeram ou fazem corticosteroides; AR3: restantes doentes com A.R.). Os resultados evidenciaram maior incidência de malignidade, por vezes notória, em todos os três subgrupos da A.R. em relação aos controlos com HTA. O valor desta incidência foi diminuindo progressivamente do subgrupo AR1 para o AR3 (QUADRO).

QUADRO

Incidência de Tumores Malignos em Doentes com A.R. e com THA
(Incidence Density Ratio — Michigan)

	AR1	AR2	AR3
Doentes com AR	1.701	10.215	20.160
Controles com HTA	103.238	103.238	103.238
Linfáticos e hematopoiéticos	3,9	1,8	1,0
Respiratórios e intratorácicos	3,3	1,5	1,1
Mama	5,2	1,4	1,3
Osso	4,5	2,2	1,4
Carcinoma colo útero	1,1	1,1	0,9
Carcinoma colo-rectal	1,4	1,4	1,0
Pele	3,4	1,2	1,0
Melanoma	1,4	1,4	1,4

Adaptado de COMPASS STUDY

Todos estes resultados e conclusões servem de contraponto à negação da A.R. como causa de aumento de mortalidade.

Para a questão — *a mortalidade na A.R. está aumentada?* — deve portanto emergir uma resposta algo diversa: *existem fortes evidências de que a antecipação da morte é um achado comum entre os doentes com A.R.*

Esta nova resposta tem duas consequências importantes e imediatas:

1. A necessidade de tentar identificar, nas primeiras observações, as características específicas da A.R. que possam servir como marcadores de risco aumentado de morte nos anos subsequentes.
2. O dever de sensibilizar as autoridades e a opinião pública para o facto de as doenças reumáticas, além de causarem sofrimento e limitação funcional, também aumentarem o risco de morte precoce.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. O'SULLIVAN JB, CATHCART ES — The prevalence of RA: Follow-up evaluation of the effect of criteria on rates in Sudbury, Massachusetts. *Ann. Int. Med.*, 76: 573-7, 1972.
2. THOMPSON PW, KIRWAN JR, BARNES CG — Practical Results of treatment with disease-modifying antirheumatoid drugs. *Br. J. Rheumatol.*, 24: 167-75, 1985.
3. WOLFE F, HAWLEY DJ — Remission in Rheumatoid Arthritis. *J. Rheumatol.*, 12: 245-52, 1985.
4. BRANCO JC, TAVARES V, VIANA QUEIROZ M — Porque abandonam uma Consulta Hospitalar de Reumatologia os doentes com Artrite Reumatóide? Resumo das Comunicações Livres do 5.º Congresso Português de Reumatologia, Sociedade Portuguesa de Reumatologia, Porto, 21-23, Junho, 1985.
5. PINCUS T — Is mortality increased in Rheumatoid Arthritis?. *J. Musculoskel. Med.*, 5 (6): 27-46, 1988.
6. COBB S, ANDERSON F, BAUER W — Length of life and cause of death in Rheumatoid Arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 14: 553-6, 1953.
7. UDDIN J, KRAUS AS, KELLY HG — Survivorship and death in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.*, 13: 125-30, 1970.
8. ALLEBECK P, AHLBOM A, ALLANDER E — Increased mortality among persons with Rheumatoid Arthritis, but where RA does not appear on death certificate. *Scand. J. Rheumatol.*, 10: 301-6, 1981.
9. RASKER JJ, COSH JA — Cause and age at death in a prospective Study of 100 patients with Rheumatoid Arthritis. *Am. Rheum. Dis.*, 40: 115-20, 1981.
10. VANDENBROUCKE JP, HAZEVOET HM, CATS A — Survival and cause of death in Rheumatoid Arthritis: A 25 Year prospective follow-up. *J. Rheumatol.*, 11: 158-61, 1985.
11. MUTRU O, LAAKSO M, ISOMAKI H e col. — Ten-year mortality and causes of death in patients with Rheumatoid Arthritis. *Br. Med. J.*, 290: 1797-9, 1985.
12. MITCHELL DM, SPITZ PW, JOUNG DJ e col. — Survival, prognosis and causes of death in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.*, 29: 706-14, 1986.
13. LEWIS P., HAZLEMAN BL, HANKA R e col. — Cause of death in patients with Rheumatoid Arthritis with particular reference to azathioprine. *Ann. Rheum. Dis.*, 39: 457-61, 1980.
14. PINCUS T, CALLAHAN L, SALE WG e col — Severe functional declines work disability and increased mortality in seventy-five Rheumatoid Arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum.*, 27: 864-72, 1984.
15. COMPASS STUDY — Computorized on-Line Medicaid Pharmaceutical Analysis and Surveillance System. Por publicar.

ARTRITE REUMATOÍDE NO SEXO MASCULINO

VIVIANA TAVARES*, JAIME C. BRANCO**, E M. VIANA QUEIROZ***

RESUMO

Dada a raridade de publicações acerca das características da artrite reumatoide no sexo masculino realizámos a revisão de 101 homens com artrite reumatoide comparando-os com 50 mulheres randomizadas para a idade, idade de início e duração da doença. Os doentes do sexo masculino tinham uma idade média de $57,5 \pm 12,3$ anos, sendo a idade média de início da doença de $46 \pm 16,8$ e a sua duração de $10,2 \pm 10$ anos. O grau de actividade e o estágio funcional eram idênticos em ambos os sexos. As formas seropositivas e erosivas foram mais frequentes nas mulheres e os nódulos reumatoídes mais frequentes nos homens, embora sem significado estatístico. A forma de início foi a maioria das vezes, e para ambos os sexos, poliarticular. As formas oligoarticulares foram mais frequentes no sexo feminino e as monoarticulares no sexo masculino, embora sem significado estatístico. Os homens apresentaram mais frequentemente, mas de forma não significativa, alterações pulmonares, cardíacas, renais e gastrointestinais enquanto nas mulheres foi maior a frequência de envolvimento cutâneo e do sistema nervoso. A afecção ocular ($p=0,02$) e o síndrome de Sjogren ($p=0,004$) foram mais frequentes nas mulheres. A leucocitose foi mais frequente nos homens ($p=0,008$) e a anemia ocorreu mais vezes nas mulheres ($p=0,003$). A utilização de AINE foi idêntica em ambos os sexos e ocorreu em quase 100% dos doentes. O uso de corticoides, em qualquer altura

* Interna do Internato Complementar de Reumatologia

** Interno Complementar com o Grau de Assistente Hospitalar de Reumatologia

*** Chefe de Serviço de Reumatologia. Professor Auxiliar Convidado da Faculdade de Medicina de Lisboa.

da doença, foi mais frequente nas mulheres ($p=0,04$). A utilização de sais de ouro injectáveis foi semelhante em ambos os sexos. Embora os homens fossem menos intolerantes do que as mulheres à crisoterapia, a dose com que ocorreram os efeitos acessórios foi significativamente mais baixa ($p=0,02$) nos homens. A utilização de D-penicilamina foi mais frequente nas mulheres, tendo estas apresentado também uma percentagem maior de efeitos acessórios do que os homens. A utilização de outras terapêuticas de fundo foi também mais frequente no sexo feminino embora de forma não significativa. Esta revisão permite concluir que as características clínicas, radiológicas e laboratoriais da artrite reumatoide são, na generalidade, idênticas em ambos os sexos e, ao contrário do que é habitualmente descrito, a artrite reumatoide nos homens não apresenta maior gravidade parecendo até, em alguns aspectos, ter uma evolução mais favorável do que no sexo feminino.

A artrite reumatoide (AR) foi descrita pela primeira vez em 1800 por Auguste Landré-Beauvais sob o nome de "goutte asthénique primitive" mas só em 1859 foi batizada, por Sir Alfred Barring Garrod, com o nome de AR (1, 2).

A razão de a primeira descrição de AR datar apenas de 1800 deve-se, segundo alguns autores, ao facto de a AR ser uma doença recente. Para outros autores, no entanto, a AR seria uma doença que já existiria desde a antiguidade. Contudo a existência de AR antes de 1500 é certamente rara e pouco convincente (1, 3, 4, 5).

Os estudos anatomopatológicos realizados em 1907 por Nicols e Richardson distinguem claramente a AR das artroses. Waaler em 1940 e Rose em 1948, sem saber do precedente, descrevem factores no sangue dos doentes com AR capazes de aglutinar glóbulos vermelhos de carneiro e em 1956 Singer e Plotz publicam o método de detecção desses mesmos factores, chamados posteriormente reumatóides, pela reacção com o latex (1).

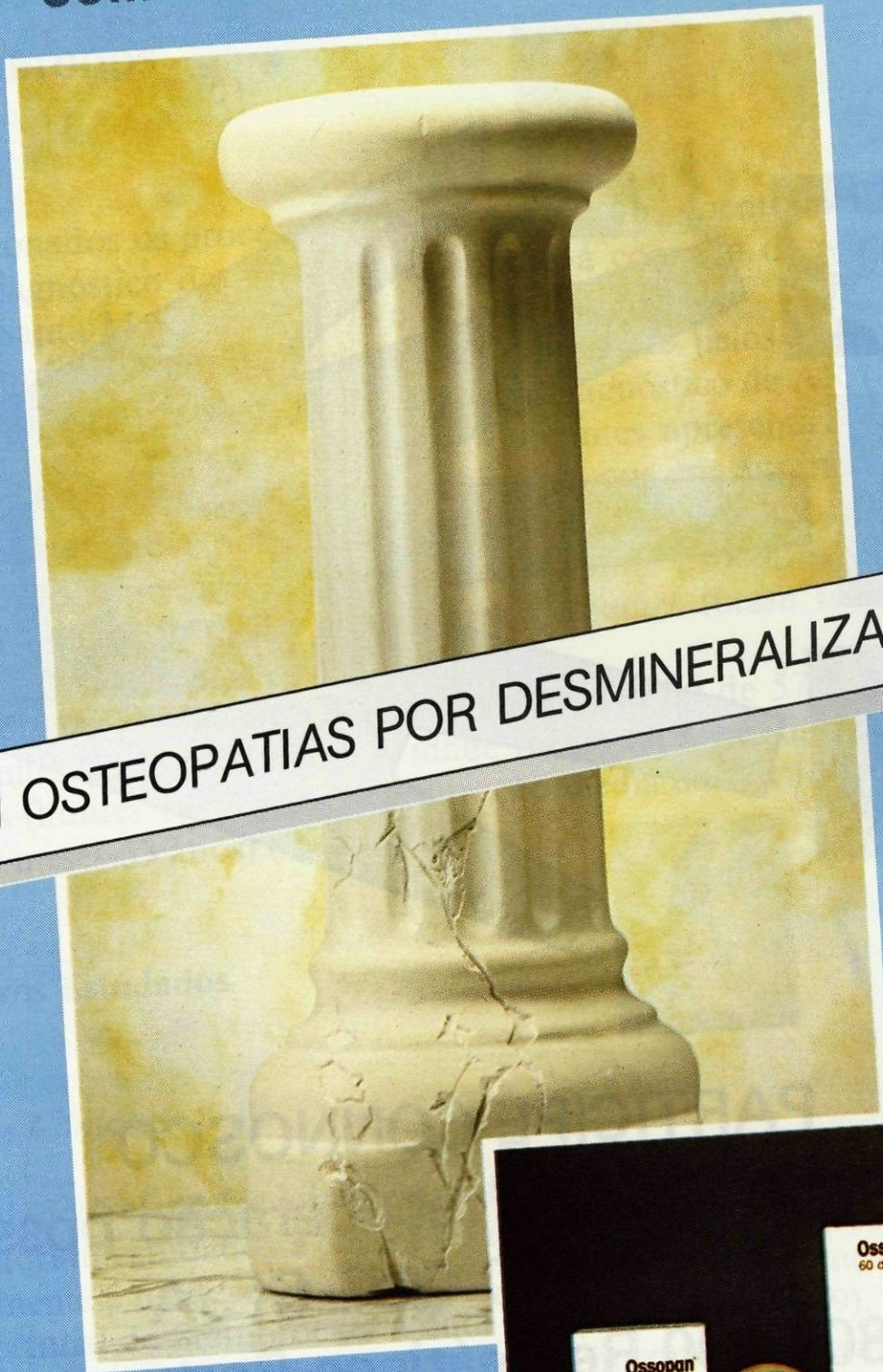
Apesar do desconhecimento etiológico e da incerteza patogénica o tratamento da AR progrediu bastante após a introdução da crisoterapia em 1929 por J. Forrestier, tendo mesmo merecido um prémio Nobel atribuído em 1949 a Hench e Kendall pela descrição do efeito da cortisona sobre a inflamação reumatóide (1).

A prevalência da AR tem sido objecto de múltiplos estudos epidemiológicos sobre diversas populações. É sabido que aquela prevalência aumenta com a idade e que vários daqueles inquéritos epidemiológicos sobrestimam a frequência da AR (chegando a indicar que existe em pelo menos 10% das mulheres com mais de 60 anos). A concepção de que a AR observada pelos reumatologistas representa apenas uma pequena parte da totalidade descrita pelos epidemiologistas é interessante mas muito discutível (1, 2).

Malgrado a enorme variabilidade dos resultados epidemiológicos, todos eles são unânimes em apontar a AR como mais frequente no sexo feminino com uma relação de 3 mulheres para 1 homem (1, 2, 6, 7). Talvez por isso só encontrámos um estudo, realizado por Lewis e col, acerca da AR masculina (6).

Ossopan[®]

COMPLEXO OSSEINICO MINERAL



EM OSTEOPATIAS POR DESMINERALIZAÇÃO



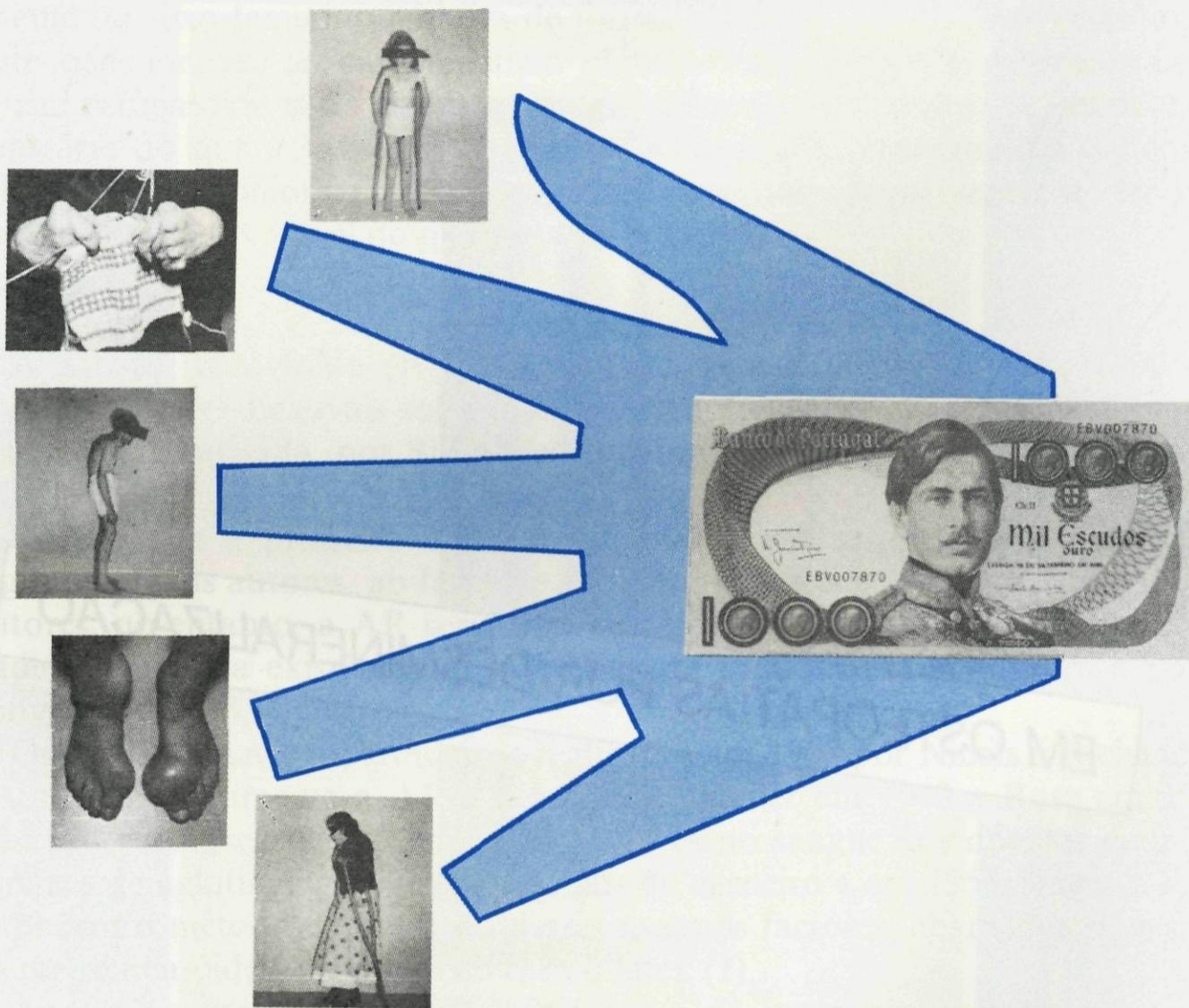
APRESENTAÇÃO	PVP	ESTADO	UTENTE	C.M.T.D.
Caixas com 20 drag.	167\$00	84\$00	83\$00	50\$10
Caixas com 60 drag.	426\$00	213\$00	213\$00	—
Frascos c/ 50 g de pó	871\$00	436\$00	435\$00	52\$26

ROBAPHARM
PHARMA

ROBAPHARM PORTUGUESA, LDA.
Rua D. João V, 27, 2.º, Dt.º
1200 Lisboa - Telefone 65 21 93/4

Capital 500.000\$00 - Registo N.º 31422 (C.R.C. Lisboa) - N.I.P.C. 502233444

**Está na sua mão, com tão pouco,
ANUALMENTE,
ajudar a evitar, curar ou compensar
situações graves como estas**



**PARTICIPE CONNOSCO
no tratamento e na recuperação possível
DE UM SÓ QUE SEJA
dos 800.000 Reumáticos Portugueses**

LIGA PORTUGUESA CONTRA O REUMATISMO

Rua D. Estefânia, 187-189 — 1000 LISBOA

Telefs. 57 23 26 - 4 07 64

Todos os dias das 9 - 12 e das 14.- 18 h

Este facto motivou-nos a realizar um estudo retrospectivo de 101 homens com AR, seguidos na consulta de Reumatologia do Núcleo de Reumatologia do Hospital de Santa Maria, comparando os resultados obtidos com os que encontramos em 50 mulheres, pertencentes à mesma consulta, randomizadas para a idade, de início e a duração da AR.

MATERIAL E MÉTODOS

1 — População

Foram seleccionados os processos clínicos de todos os doentes do sexo masculino com o diagnóstico de AR que recorreram à consulta de reumatologia do Hospital de Santa Maria entre 1978 e Setembro de 1988.

Todos esses processos foram revistos separadamente pelos dois primeiros autores, utilizando os critérios da A.R.A. para o diagnóstico de AR (8).

Dos 149 processos analisados apenas 101 doentes apresentavam critérios para o diagnóstico de AR clássica ou definida pelo que constituíram a população estudada. Vinte e nove dos outros 48 doentes apresentavam critérios para o diagnóstico de AR possível ou provável, 12 tinham processos incompletos e/ou com uma única consulta e os restantes 7 doentes foram reclassificados com outros diagnósticos.

A idade média da população (101 casos) estudada foi de $57,5 \pm 12,3$ anos com idades limites de 19 a 82 anos. A idade média de início da doença foi de $46 \pm 16,8$ anos (limites 16-75 anos) e a duração média da AR foi de $10,2 \pm 10$ anos (limites 6 meses-53 anos) (Quadro I).

2 — Parâmetros Estudados

a) *Parâmetros Clínicos*

Além dos dados referentes à idade dos doentes, idade de início da doença e sua duração foram estudados a forma de início da AR, as articulações envolvidas, inicialmente e no decurso da doença, a actividade da doença e o grau de limitação funcional de Steinbrocker à data da última consulta (9). Foram também recolhidos os dados referentes ao envolvimento extra-articular e dos vários aparelhos e sistemas (pulmonar, cardíaco, ocular, renal, digestivo, pele e sistema nervoso) bem como a data da última consulta de reumatologia.

b) *Parâmetros Laboratoriais*

Para além dos factores reumatóides (RA test e Waaler Rose) foram também anotados os valores de hemoglobina, leucócitos e plaquetas e ainda da TGO, TGP, fosfatase alcalina e urina II. Apenas foram valorizados os resultados que

se apresentassem alterados em pelo menos 3 determinações sucessivas em qualquer período da doença.

Foi ainda registada a determinação dos antígenos HLA das classes I e II de todos os doentes em que foi efectuada.

c) *Parâmetros Radiológicos*

Nos relatórios dos exames radiológicos que fazem parte de todos os processos clínicos procurou-se a existência de lesões erosivas tendo também sido anotadas todas as outras alterações radiológicas referidas e relacionadas com a AR.

d) *Terapêutica*

Foram registadas todas as terapêuticas efectuadas pelos doentes para o tratamento da AR (AINE, corticosteroides e terapêuticas de fundo) bem como os seus efeitos acessórios quando existiram.

No caso das terapêuticas com sais de ouro injectáveis (SO) e com D-penicila-mina (DPN) foram registadas respectivamente a dose total e o tempo de duração da terapêutica.

3 — **População Controlo**

Como população controlo foi escolhido um grupo de 50 doentes do sexo feminino, com AR clássica ou definida, randomizadas para a idade, idade de início da doença e sua duração.

As doentes foram seleccionadas do Arquivo da Consulta de Reumatologia do HSM, tendo sido revistos, por ordem alfabética, os primeiros 167 processos das mulheres com AR até se encontrarem as 50 doentes que constituíram aquele grupo controlo.

A idade média da população controlo foi de $57,16 \pm 12,09$ anos (limites 19-75 anos). A idade média de início da AR foi de $46,32 \pm 15,75$ anos (com limites entre os 12 e os 74 anos) e a sua duração média foi de $10,84 \pm 10,24$ anos (com limites entre os 6 meses e os 48 anos (Quadro II).

Deste grupo controlo foram recolhidos todos os dados referentes aos parâmetros clínicos, laboratoriais, radiológicos e terapêuticos atrás referidos para a população masculina com AR.

4 — **Análise Estatística**

A análise estatística dos dados foi feita utilizando o programa de estatística StatPac — Statistical Analysis Package da IBM. Para a análise foram utilizados os testes t de Student para grupos independentes e χ^2 .

Como estatisticamente significativos foram considerados os valores de $p < 0,05$ (10, 11).

RESULTADOS

1) Idade, Idade de Início e Duração da AR

Os doentes do sexo masculino tinham uma idade média de $57,5 \pm 12,3$ anos, sendo a idade média de início da AR de $46 \pm 16,8$ anos e a sua duração de $10,2 \pm 10$ anos (Quadro I).

QUADRO I
População Estudada

n =	101
Idade	$57,5 \pm 12,3$
Id. Início AR	$46 \pm 16,9$
Duração AR	$10,2 \pm 10$
	(M \pm DP em anos)

Comparando estes valores com os resultados encontrados no grupo de 167 mulheres, de onde foram seleccionadas as 50 doentes que constituíram o grupo controlo, verifica-se que a idade média das doentes é igual à dos homens ($56,5 \pm 12,8$ anos) (Quadro II).

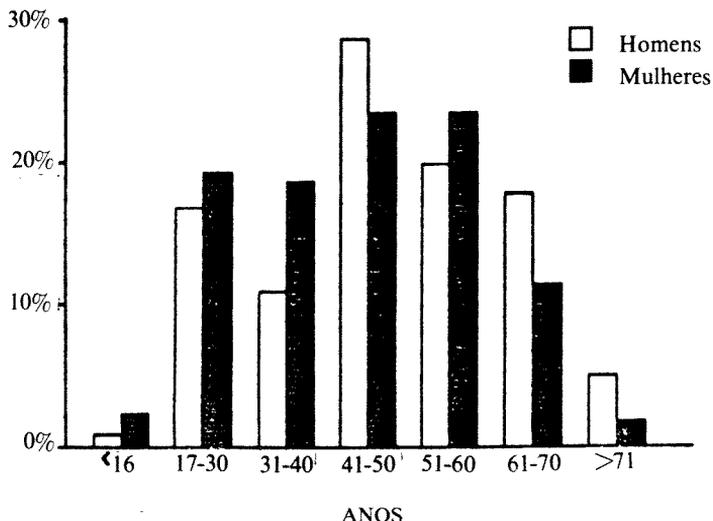
QUADRO II

	Grupo Selecção	Grupo Controlo
n=	167	50
Idade	$56,5 \pm 12,8$	$57,2 \pm 12,1$
Id. Início AR	$43,6 \pm 14,6$	$46,3 \pm 15,7$
Duração AR	$12,9 \pm 11,6$	$10,8 \pm 10,2$
	(M+DP em anos)	

A idade média de início da AR é no entanto mais precoce nas mulheres ($43,6 \pm 14,6$ anos), havendo uma percentagem superior de mulheres a iniciarem a AR antes dos 40 anos (Quadro III). Por este motivo a duração da doença é também superior nas mulheres ($12,9 \pm 11,6$ anos) quando comparada com o grupo do sexo masculino. Em ambos os sexos a doença iniciou-se preferencialmente nas 5.^a e 6.^a décadas de vida e, se para o sexo feminino a incidência foi idêntica em qualquer das duas décadas, para os homens a moda incidiu na 5.^a década.

QUADRO III IDADE DE INÍCIO AR

Comparação do Grupo Masculino com o Grupo de 167 Mulheres



2) Assiduidade à Consulta

O registo da data da última consulta de reumatologia permitiu verificar que 54,5% dos homens (55 doentes) não eram observados há mais de 1 ano, o mesmo sucedendo com 48% das mulheres.

No sentido de averiguar porque motivo estes doentes deixaram de frequentar a consulta foi enviada uma carta/inquérito a todos aqueles cuja morada era conhecida.

Os resultados deste inquérito foram objecto de um estudo separado pelo que não serão aqui referidos.

3 — Tipo de AR

Dos doentes do sexo masculino 72 (71,3%) apresentavam uma AR clássica, valor semelhante ao encontrado no sexo feminino no qual a AR clássica surgiu em 70% das doentes (35 doentes).

No que respeita à forma seropositiva esta ocorreu em 72,2% dos homens (78 doentes), percentagem inferior à observada nas mulheres (88%) mas sem significado estatístico.

A presença de formas erosivas foi igualmente frequente nos homens e nas mulheres surgindo respectivamente em 62,4% e 64% dos casos.

Quanto à presença de nódulos reumatóides verificou-se que esta foi ligeiramente superior no sexo masculino (24,8% — 25 doentes), embora sem signifi-

cado estatístico, relativamente ao valor encontrado no sexo feminino (20% — 10 doentes).

4) Actividade da Doença e Grau Funcional

A doença encontrava-se em fases de actividade em 74,3% dos homens (75 doentes) estando os restantes 26 pacientes (25,7%) em remissão clínica. No sexo feminino a doença estava activa em 78% dos casos (39 doentes) e inactiva em apenas 22% das doentes.

No que respeita à capacidade funcional a maioria dos homens mantinha um bom grau funcional encontrando-se 27 (26,8%) e 55 doentes (54,5%) respectivamente nos graus I e II de Steinbrocker. 15,8% (16 doentes) dos casos estavam em estadio III e apenas 3 doentes se apresentavam em estadio IV.

Resultados semelhantes foram encontrados para o sexo feminino, com 52% das doentes num estadio II e 30% no estadio I. Embora uma percentagem ligeiramente superior de mulheres apresentasse um estadio funcional III (18% contra 15,8% nos homens) nenhuma doente do sexo feminino se encontrava num estadio IV.

5) Forma de Início (Quadro IV)

No que respeita à sintomatologia inaugural da doença a poliartrite foi a forma de início mais frequente quer no sexo masculino (58,6%) quer no feminino (52%) como se pode verificar no Quadro IV.

A oligoartrite foi a segunda forma mais frequente de apresentação surgindo em 17,2% dos homens e em 34% das mulheres. Em 13,1% dos homens e em 6% das mulheres a monoartrite foi a manifestação inicial. Embora percentualmente importantes estas diferenças não atingiram valores estatisticamente significativos.

QUADRO IV
FORMA DE INÍCIO DA AR

Forma de Início	Homens (n=99)	Mulheres (n=50)
Poliartrite	58 d. (58,6%)	26 d. (52%)
Oligoartrite	17 d. (17,2%)	17 d. (34%)
Monoartrite	13 d. (13,1%)	3 d. (6%)
Artralgias	10 d. (10,1%)	2 d. (4%)
Pericardite	1 d. (1%)	—
Poliart. Febril	—	1 d. (2%)
Sistémica	—	1 d. (2%)

Em 10% dos homens e 4% das mulheres as artralguas foram referidas como sintomatologia inaugural.

Um doente do sexo masculino iniciou a sua AR por um quadro de pericardite e em 2 doentes não foi possível determinar a forma de início da doença.

Uma poliartrite aguda febril e uma forma sistémica (astenia, anemia, febre e emagrecimento) foram as manifestações inaugurais em duas doentes.

6) Articulações Envolvidas (Quadro V)

Nos doentes do sexo masculino as articulações mais frequentemente envolvidas no início da doença foram os punhos (50,5%), seguindo-se as metacarpofalângicas (MCF) (49,5%), as interfalângicas (IFP) das mãos e os joelhos (43,4%) e os ombros (38,4%). Na evolução da doença as IFP das mãos foram no entanto as articulações mais afectadas (86,9%), seguindo-se os punhos, as MCF, os joelhos e os ombros como se pode ver no Quadro V.

No que respeita ao sexo feminino as MCF foram as articulações mais atingidas no início da doença (58%), seguindo-se as IFP das mãos, os joelhos e os punhos. Na evolução da doença as MCF e as IFP das mãos foram também as articulações mais afectadas (86% e 82% respectivamente) seguindo-se as articulações dos membros inferiores (joelhos, metatarsofalângicas e IFP dos pés).

QUADRO V

Envolvimento Articular no início e durante a evolução da AR (em percentagem)

Articulações	Homens (n=99)		Mulheres (n=50)	
	Início	Total	Início	Total
IFP mãos	43,4	86,9	50	82
Punhos	50,5	81,8	36	60
MCF	49,5	80,8	58	86
Joelhos	43,4	76,8	38	72
Ombros	38,4	69,6	26	54
Tibio-Tarsicas	26,3	60,6	24	62
Cotovelos	23,2	45,5	24	58
MTF	9,1	35,4	22	68
IFP pés	5,1	19,2	16	54
Col. Cervical	-	15,2	4	36
Coxo-Femurais	-	6,1	-	4
ATM	-	5,1	-	4

IFP — Interfalângicas Proximais
MTF — Metatarsofalângicas

MCF — Metacarpofalângicas
ATM — Art. Temporo-Mandibular

No início da doença, em qualquer dos sexos, não foram referidos sintomas nas articulações temporo-mandibulares ou nas coxo-femorais. O envolvimento inicial da coluna cervical também não foi referido no sexo masculino embora se tenha verificado em 2 doentes do sexo feminino.

7) Febre

A presença de febre encontrou-se, em qualquer altura da doença, em 18 pacientes do sexo masculino (17,8%) e em 6 do sexo feminino (12%).

8) Síndrome de Sjögren

O quadro clínico de síndrome de Sjögren foi observado em 13 homens (13,1%) e em 14 mulheres (28%) sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p=0,004$).

9) Envolvimento Pulmonar (Quadro VI)

A presença de patologia pulmonar verificou-se em 24 doentes do sexo masculino e em 9 do sexo feminino (24% e 18% respectivamente).

A fibrose intersticial foi a alteração mais frequente em qualquer dos sexos surgindo em 12 homens e 6 mulheres (12% em qualquer dos casos).

QUADRO VI
Envolvimento Pulmonar

	Homens (n=100)	Mulheres (n=50)
Fibrose Intersticial	12 d. (12%)	6 d. (12%)
Alt. P.F. Respiratória	6 d. (6%)	5 d. (10%)
Tuberculose	5 d. (5%)	-
Derrame Pleural	3 d. (3%)	-
Pneumoconiose	3 d. (3%)	2 d. (4%)
DPCO	3 d. (3%)	-
Caplan	1 d. (1%)	-
Nódulos	-	1 d. (2%)
Total	24 d. (24%)	9 d. (18%)

No sexo masculino 6 doentes apresentavam alterações nas provas funcionais respiratórias. O derrame pleural e a pneumoconiose foram encontrados em 3 doentes cada e 1 doente apresentava um síndrome de Caplan. Em 5 pacientes

existia uma história de tuberculose pulmonar e 3 doentes apresentavam uma doença pulmonar crónica obstrutiva.

Também no sexo feminino, e tal como se pode verificar no Quadro VI, a alteração das provas funcionais respiratórias foi a manifestação mais frequente após a fibrose pulmonar intersticial (5 doentes). A pneumoconiose afectou apenas 2 doentes e a presença de nódulos pulmonares reumatóides só se verificou numa doente.

10) Envolvimento Cardíaco (Quadro VII)

O compromisso cardiovascular foi também mais frequente no sexo masculino (30 doentes) do que no feminino (12 doentes), embora esta diferença não fosse significativa (30% e 24% respectivamente). Em qualquer dos sexos a hipertensão arterial foi a afecção mais frequente estando presente em 12 homens e 8 mulheres (12% e 16% respectivamente).

QUADRO VII
Envolvimento Cardíaco

	Homens (n=100)	Mulheres (n=50)
HTA	12 d. (12%)	8 d. (16%)
Alt. Condução	9 d. (9%)	1 d. (2%)
Isquémia	5 d. (5%)	2 d. (4%)
Valvulopatia	3 d. (3%)	-
Insuf. Cardíaca	2 d. (2%)	1 d. (2%)
Pericardite	1 d. (1%)	-
Miocard. Dilat.	-	1 d. (2%)
Total	30 d. (30%)	12 d. (24%)

No sexo masculino seguiram-se, por ordem de frequência, as alterações da condução (9 doentes — 9%) e a cardiopatia isquémica (5 doentes — 5%). Em 3 doentes existia uma valvulopatia e 2 apresentavam um quadro de insuficiência cardíaca. A pericardite surgiu apenas em 1 doente, tendo sido, aliás, a manifestação inaugural da doença, como já foi referido.

No que respeita ao sexo feminino a cardiopatia isquémica foi, após a hipertensão arterial, a afecção mais frequente tendo sido encontrada em 2 doentes. Outras manifestações clínicas foram encontradas em apenas um doente cada, como se pode verificar no Quadro VII.

11) Envolvimento Ocular (Quadro VIII)

As manifestações oculares foram significativamente menos frequentes no

É Miacalcic®

a nova designação da
Calcitonina-Sandoz, adop-
tada também em Portugal.
Esta alteração uniformiza
o nome internacionalmente.

No tratamento:
Osteoporose Senil
Osteoporose Pós-Menopáusic

Formas de apresentação:

Miacalcic® – Spray Nasal
(calcitonina sintética de salmão)

Miacalcic®
(calcitonina sintética de salmão)

Miacalcic® – Spray Nasal
(calcitonina sintética de salmão)
P.V.P. – 6 913\$00
ESTADO – 5 530\$00
UTENTE – 1 383\$00
Custo do tratamento diário – 247\$00
(módulo bimestral de tratamento)

Miacalcic®
(calcitonina sintética de salmão)
P.V.P. – 4 943\$00
ESTADO – 3 955\$00
UTENTE – 988\$00
Custo do tratamento diário – 247\$00
(módulo bimestral de tratamento)

Para informações mais detalhadas contactar:
PRODUTOS SANDOZ, LDA.
R. S. Caetano, 4 – 1296 Lisboa Codex
cont. n.º 500223076 - Matric. na C.R.C. de Lisboa
sob o n.º 19794 - Capital Social 100 000 000\$00



Posologia: 1 ampola ou 1 a 2 nebulizações/dia em meses alternados.

Contra-Indicações: Hipersensibilidade à Calcitonina.

Precauções: Gravidez e aleitamento. Rinite crónica (spray nasal).

Efeitos Secundários: Náuseas, vômitos, rubor poliúria. Reacções de hipersensibilidade no local da injeção. Reacções isoladas do tipo anafilático com taquicardia, hipotensão e colapso. Os efeitos secundários são menos frequentes com a utilização do spray nasal.


SANDOZ

eficácia e segurança

Rantudil 60[®]

Rantudil 90[®] Retard
acemetacina



Laboratórios **Bial** Sociedade por Quotas - Cons. Reg. Com. Porto - Matricula N.º 7364 - Cap. Social: 250 000 000\$00 - Contribuinte N.º 500 220 913

	Apresentação	PVP	CMTD	Estado	Utente	CMTD
Rantudil 60 Acemetacina 60 mg	60 cápsulas	3 693\$00	123\$00	2 955\$00	738\$00	25\$00
Rantudil 90 retard Acemetacina 90 mg	30 cápsulas	3 169\$00	106\$00	2 536\$00	633\$00	21\$00

Comparticipado a 80%

sexo masculino do que no feminino ($p=0,02$) sendo referidas por 19 homens e 18 mulheres (18,8% e 36%, respectivamente). A queratoconjuntivite seca (QCS) foi a alteração mais frequente em qualquer dos sexos afectando 13 homens (12,9%) e 14 mulheres (28%).

QUADRO VIII
Envolvimento Ocular

	Homens (n=101)	Mulheres (n=50)
QCS	13. d. (12,9%)	14 d. (28%)
Uveíte	3 d. (3%)	1 d. (2%)
Episclerite	2 d. (2%)	2 d. (4%)
Cataratas	2 d. (2%)	-
Esclerite	1 d. (1%)	-
Outras	2 d. (2%)	1 d. (2%)
Total	19 d. (18,8%)	18 d. (36%) *

QCS — Queratoconjuntivite Seca

* $p=0,02$

No sexo masculino seguiu-se, em frequência, a uveíte que surgiu em 3 doentes. As cataratas subcapsulares e a episclerite encontraram-se em 2 doentes cada e a esclerite em apenas 1 doente.

No sexo feminino as outras afecções oculares encontradas foram a episclerite, em 2 doentes, e a uveíte (1 doente).

12) Envolvimento Renal (Quadro IX)

A afecção renal ocorreu em 24 doentes do sexo masculino e em 10 doentes do sexo feminino (24% e 20% respectivamente).

Nos homens a afecção mais frequente foi a lítise renal, presente em 10 doentes (10%), seguida da infecção urinária e da insuficiência renal crónica, em 5 e 4 doentes respectivamente. As alterações renais provocadas pelas várias terapêuticas surgiram em 4 doentes (3 pacientes com uma nefropatia pelos SO/DPN e 1 pelos AINE). Em 2 doentes a biópsia renal demonstrou lesões de glomerulonefrite membranoproliferativa. Ambos os doentes apresentavam uma AR seropositiva e erosiva. Por último em 3 doentes foram encontradas alterações inespecíficas do sedimento urinário como proteinúria e hematúria intermitentes.

No que respeita ao sexo feminino a insuficiência renal crónica e a nefropatia dos SO/DPN, que ocorreram em 3 doentes cada (6%), foram as afecções mais frequentes. Duas doentes apresentaram um quadro de síndrome nefrótica. A lítise renal, a nefropatia pelos analgésicos e a proteinúria não nefrótica foram outras manifestações que surgiram em apenas um doente cada.

QUADRO IX
Envolvimento Renal

	Homens (n=100)	Mulheres (n=50)
Litíase Renal	10 d. (10%)	1 d. (2%)
Inf. Urinárias	5 d. (5%)	-
Insuf. Renal	4 d. (4%)	3 d. (6%)
Nefropat. SO/DPN	3 d. (3%)	3 d. (6%)
Glomerulonefrite	2 d. (2%)	-
Nefropatia AINE	1 d. (1%)	-
Sindr. Nefrótico	-	2 d. (4%)
Nefrop. Analgésic.	-	1 d. (2%)
Outras	3 d. (3%)	1 d. (2%)
Total	24 d. (24%)	10 d. (20%)

13) Envolvimento Sistema Nervoso (Quadro X)

As manifestações clínicas sugestivas de envolvimento do sistema nervoso foram percentualmente menos frequentes no sexo masculino (9 doentes — 9%) do que no sexo feminino (6 doentes — 12%).

Nos homens a afecção mais frequente foi a polineuropatia periférica, que ocorreu em 3 doentes. Em 4 doentes foram encontrados síndromes de compressão periférica (em 2 doentes um síndrome do túnel cárpico e em outros 2 um síndrome do túnel tarsico). Também em 2 doentes ocorreu uma mielopatia cervical, que em ambos os casos obrigou a intervenção cirúrgica.

QUADRO X
Envolvimento Sistema Nervoso

	Homens (n=100)	Mulheres (n=50)
Polineurop. Perif.	3 d. (3%)	1 d. (2%)
S. Túnel Cárpico	2 d. (2%)	5 d. (10%)
Mielopatia Cervical	2 d. (2%)	-
Outros Sind. Compress.	2 d. (2%)	1 d. (2%)
Total	9 d. (9%)	6 d. (12%)

Nos doentes do sexo feminino predominaram os síndromes de compressão canalicular (6 doentes — 12%). 5 doentes apresentavam um síndrome do túnel cárpico e em outra doente ocorreu um síndrome de compressão do cubital. Apenas uma doente padecia de polineuropatia periférica.

14) Envolvimento Digestivo (Quadro XI)

As manifestações clínicas de afecção do aparelho digestivo foram muito frequentes em ambos sexos, ocorrendo em 51 homens e 24 mulheres (51,5% e 48% respectivamente).

Nos doentes do sexo masculino a hepatomegália e a úlcera péptica foram as alterações mais frequentes, envolvendo 18 doentes cada (18,2%), logo seguidas pela xerostomia, referida por 14 doentes. Em 9 doentes os exames laboratoriais revelaram alteração das provas de função hepática. Alterações endoscópicas sugestivas de gastrite estavam presentes em 4 doentes e em outros 3 havia evidência de esofagite. Foram ainda referidas outras alterações como se pode verificar no Quadro XI. Em 3 doentes existia, associada à AR, uma cirrose hepática.

QUADRO XI
Envolvimento Digestivo

	Homens (n=99)	Mulheres (n=50)
Hepatomegália	18 d. (18,2%)	3 d. (6%)
Úlcera Péptica	18 d. (18,2%)	11 d. (22%)
Xerostomia	14 d. (14,1%)	15 d. (30%)
PFH Alteradas	9 d. (9,1%)	2 d. (4%)
Gastrite	4 d. (4%)	-
Esofagite	3 d. (3%)	-
Cirrose Hepática	3 d. (3%)	-
Hérnia Hiato	2 d. (2%)	-
Disfagia	1 d. (1%)	-
Total	51 d. (51,5%)	24 d. (48%)

PFH — Provas Função Hepática

Nas doentes do sexo feminino que apresentavam compromisso digestivo a xerostomia foi a alteração mais frequente ocorrendo em 30% das doentes (15 doentes), percentagem muito superior à do sexo masculino embora não estatisticamente significativa. Em 11 doentes foi diagnosticada uma úlcera péptica. Apenas 3 mulheres apresentavam hepatomegália e em 2 as provas de função hepática estavam alteradas.

15) Envolvimento Cutâneo (Quadro XII)

As manifestações clínicas de envolvimento cutâneo foram percentual mas não significativamente menos frequentes no sexo masculino (29%) do que no feminino (32%).

O fenómeno de Raynaud foi a afecção mais frequente em qualquer dos sexos surgindo em 12 homens e 6 mulheres, (12% cada).

No sexo masculino seguiram-se em ordem de frequência o eritema palmar (9 doentes — 9%) e a atrofia da pele (7 doentes — 7%). Em 3 doentes existia história de equimoses fáceis e 2 doentes apresentavam úlcera de perna. Outras manifestações clínicas que surgiram em apenas um doente cada foram o livedo reticularis, a psoríase, a contractura de Dupuytren e a púrpura.

QUADRO XII
Envolvimento Cutâneo

	Homens (n=100)	Mulheres (n=50)
Fen. Raynaud	12 d. (12%)	6 d. (12%)
Eritema Palmar	9 d. (9%)	-
Atrofia Pele	7 d. (7%)	7 d. (14%)
Equimoses Fáceis	3 d. (3%)	-
Úlcera Perna	2 d. (2%)	-
Vasculite	-	2 d. (4%)
Púrpura	-	1 d. (2%)
Outras	4 d. (4%)	-
Total	29 d. (29%)	16 d. (32%)

No sexo feminino, para além do fenómeno de Raynaud já referido, 7 doentes apresentavam atrofia da pele, em 2 doentes existiam fenómenos de vasculite e uma doente apresentou uma púrpura.

16) Síndrome de Felty

A existência de um síndrome de Felty verificou-se em apenas um doente do sexo masculino.

17) Parâmetros Laboratoriais (Quadro XIII)

No sexo masculino a presença, de factores reumatóides IgM verificou-se em 78 doentes (77,2%), percentagem inferior, embora sem significado, à encontrada no sexo feminino, onde estes anticorpos foram detectados em 88% dos casos (44 doentes).

A existência de anemia em qualquer altura da doença ocorreu em 25,7% dos doentes do sexo masculino (26 doentes). Este valor foi significativamente inferior ($p=0,003$) ao verificado no sexo feminino onde a anemia foi encontrada em metade da população estudada (25 doentes — 50%).



ANTES QUE A EROSÃO ACONTEÇA

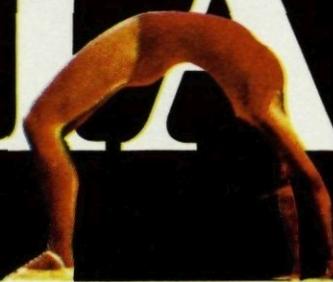
APRESENTAÇÃO:

	P. V. P.	C. M. T. D.	
Estado	Utente	Estado	Utente
Emb. com 60 comp. doseados a 3 mg de Auranofina	4247\$00	1061\$00	177\$00 35\$00

Ridaura[®]
(auranofina SK&F)

na artrose na artrite reumatóide

[®]VOLTAREN



5 ampolas
P.V.P. 489\$00
P. comp. 98\$00

20 drag. 50 mg P.V.P. 629\$00
60 drag. 50 mg P.V.P. 1.604\$00
P. comp. 126\$00 P. comp. 321\$00

Voltaren Retard 30 drag.
P.V.P. 1.616\$00
P. comp. 323\$00

12 sup. 100 mg
P.V.P. 839\$00
P. comp. 168\$00

CIBA-GEIGY

Informação adicional
disponível em CIBA-GEIGY
DIVISÃO FARMA: Av. 5 de Outubro, 35-2.º
1000 LISBOA

A presença de leucocitose foi, pelo contrário, significativamente mais frequente ($p=0,008$) no sexo masculino (35 doentes — 34,6%) do que no feminino (6 doentes — 12%).

QUADRO XIII
Parâmetros Laboratoriais

	Homens (n=101)	Mulheres (n=50)
FR IgM +	78 d. (77,2%)	44 d. (88%)
Anemia	26 d. (25,7%)	25 d. (50%) *
Leucocitose	35 d. (34,6%)	6 d. (12%) **
Trombocitose	4 d. (3,9%)	-
Eosinofilia	1 d. (0,9%)	-
Neutropénia	1 d. (0,9%)	-
PFH Alteradas	9 d. (9,1%)	2 d. (4%)

FR — Factores Reumatoides

PFH — Provas Função Hepática

* $p=0,003$

** $p=0,008$

Outras alterações hematológicas verificadas no sexo masculino foram a trombocitose (4 doentes), a eosinofilia e a neutropénia (em 1 doente cada).

A alteração das provas de função hepática (TGO, TGP e fosfatase alcalina) ocorreu em 9 doentes do sexo masculino (9,1%) e apenas em 2 doentes do sexo feminino (4%), como já foi referido atrás.

A determinação dos antígenos HLA das classes I e II (Quadro XIV) foi executada num pequeno número de homens (28 e 5 doentes, respectivamente).

QUADRO XIV
Tipagem HLA

	Homens (n=28)	Mulheres (n=15)
A ₂	15 d. (53,6%)	7 d. (46,7%)
A ₁	8 d. (28,6%)	5 d. (33,3%)
B _{1 2}	11 d. (39,3%)	5 d. (33,3%)
B ₈	6 d. (21,4%)	2 d. (13,3%)
B ₅	4 d. (14,3%)	7 d. (46,7%)
	(n=5)	(n=7)
D _{R 3}	3 d. (60%)	2 d. (28,6%)
D _{R 4}	2 d. (40%)	1 d. (14,3%)
D _{R 2}	1 d. (20%)	3 d. (42,8%)

Nos loci A e B os antígenios mais prevalentes foram os A₂ (15 doentes), A₁ (8 doentes), B₁₂ (11 doentes) e B₈ (6 doentes). No locus D_R os antígenios mais prevalentes foram o D_{R3} (3 doentes) e o D_{R4} (2 doentes).

No sexo feminino o estudo dos antígenios de histocompatibilidade foi realizado em 15 e em 7 doentes respectivamente para as classes I e II. Tal como no sexo masculino os antígenios mais frequentes no locus A foram A₂ (7 doentes) e o A₁ (5 doentes), enquanto que no locus B o foram o B₅ (7 doentes) e o B₁₂ (5 doentes). Em 3 mulheres encontrou-se o antígeno D_{R2}.

18) Parâmetros Radiológicos (Quadro XV)

A existência de erosões verificou-se em 63 doentes do sexo masculino (62,4%) e em 32 doentes do sexo feminino (64%).

As manifestações radiológicas de envolvimento cervical (subluxação e luxação atlóido-odontoideia) ocorreram em 24 homens (23,7%). Este resultado foi muito superior ao número de doentes que referiu envolvimento cervical sintomático (apenas 12 doentes como atrás foi referido). No sexo feminino o envolvimento cervical foi semelhante clínica e radiologicamente e percentualmente superior ao dos homens (18 doentes — 36%).

A necrose asséptica ocorreu em 5 doentes do sexo masculino (5%), afectando a cabeça femural em 4 casos e o escáfóide de um pé no outro.

Outras alterações radiológicas encontradas no sexo masculino foram a sacroileite, a condrocalcínose e a osteoporose fracturária, em 2 doentes cada, e a doença ossea de Paget e a hiperostose vertebral anquilosante em um doente cada.

A osteoporose fracturária foi encontrada em 7 mulheres (14%) e a necrose asséptica, afectando a cabeça do fémur, em 1 doente.

QUADRO XV
Parâmetros Radiológicos

	Homens (n=101)	Mulheres (n=50)
Erosões	63 d. (62,4%)	32 d. (64%)
Envol. Cervical	24 d. (23,7%)	18 d. (36%)
Necr. Asséptica	5 d. (5%)	1 d. (2%)
Sacroileite	2 d. (2%)	-
Condrocalcínose	2 d. (2%)	-
Osteoporose Fract.	2 d. (2%)	7 d. (14%)
D. O. Paget	1 d. (1%)	-
HVA	1 d. (1%)	-

HVA — Hiperostose Vertebral Anquilosante

19) Terapêutica

a) *Anti-inflamatórios não esteróides (AINE) (Quadro XVI)*

Os AINE foram, como seria de esperar, os fármacos mais utilizados no tratamento dos doentes com AR, quer do sexo masculino quer do sexo feminino.

QUADRO XVI
Terapêutica

	Homens (n=101)	Mulheres (n=50)
AINE	98 d. (98,9%)	50 d. (100%)
Corticoides	54 d. (55,1%)	37 d. (74%) *
Sais Ouro	55 d. (54,5%)	30 d. (60%)
D-Penicilamina	21 d. (20,8%)	19 d. (38%)
Outras	18 d. (17,8%)	13 d. (26%)

* $p = 0,04$

A utilização de AINE ocorreu em 98% dos homens e em 100% das mulheres, em qualquer altura da doença. A manutenção da terapêutica à data da última consulta verificou-se em 86,7% dos doentes do sexo masculino e em 92% do sexo feminino.

b) *Corticosteroides (Quadro XVI)*

A corticoterapia, em qualquer altura da doença, foi utilizada em 54 homens (55,1%) e em 37 mulheres (74%), diferença que é estatisticamente significativa ($p=0,04$).

Na data da última consulta apenas 34,7% dos homens continuavam a utilizar corticóides, enquanto 60% das mulheres mantinham esta terapêutica.

c) *Sais de Ouro (SO) (Quadro XVI)*

Os SO injectáveis foram prescritos a 55 doentes do sexo masculino (54,5%). A dose média utilizada foi 2054 ± 1912 mg (limites 50 — 7000 mg) (Quadro XVII).

Na data da última consulta apenas 28 doentes (27,7%) mantinham a terapêutica com SO. Os motivos da suspensão foram em 20 doentes (36,4%) o aparecimento de efeitos acessórios, em um doente a ineficácia terapêutica e em 6 doentes aqueles motivos eram desconhecidos (Quadro XVIII).

QUADRO XVII

Sais de Ouro

	Homens (n=55)	Mulheres (n=30)
Dose Média (limites)	2054±1912 (50 - 7000)	2155±2343 (50 - 12000)
Dose Intolerância (limites)	651±594 (50 - 2200)	1800±1239 * (50 - 3400)

(em mg)

* p=0,02

QUADRO XVIII

SO

Motivos de Abandono da Terapêutica

	Homens (n=55)	Mulheres (n=30)
Intolerância	20 d. (36,4%)	12 d. (40%)
Ineficácia	1 d. (1,8%)	3 d. (10%)
Desconhecidos	6 d. (10,9%)	3 d. (10%)
Total	27 d. (49%)	18 d. (60%)

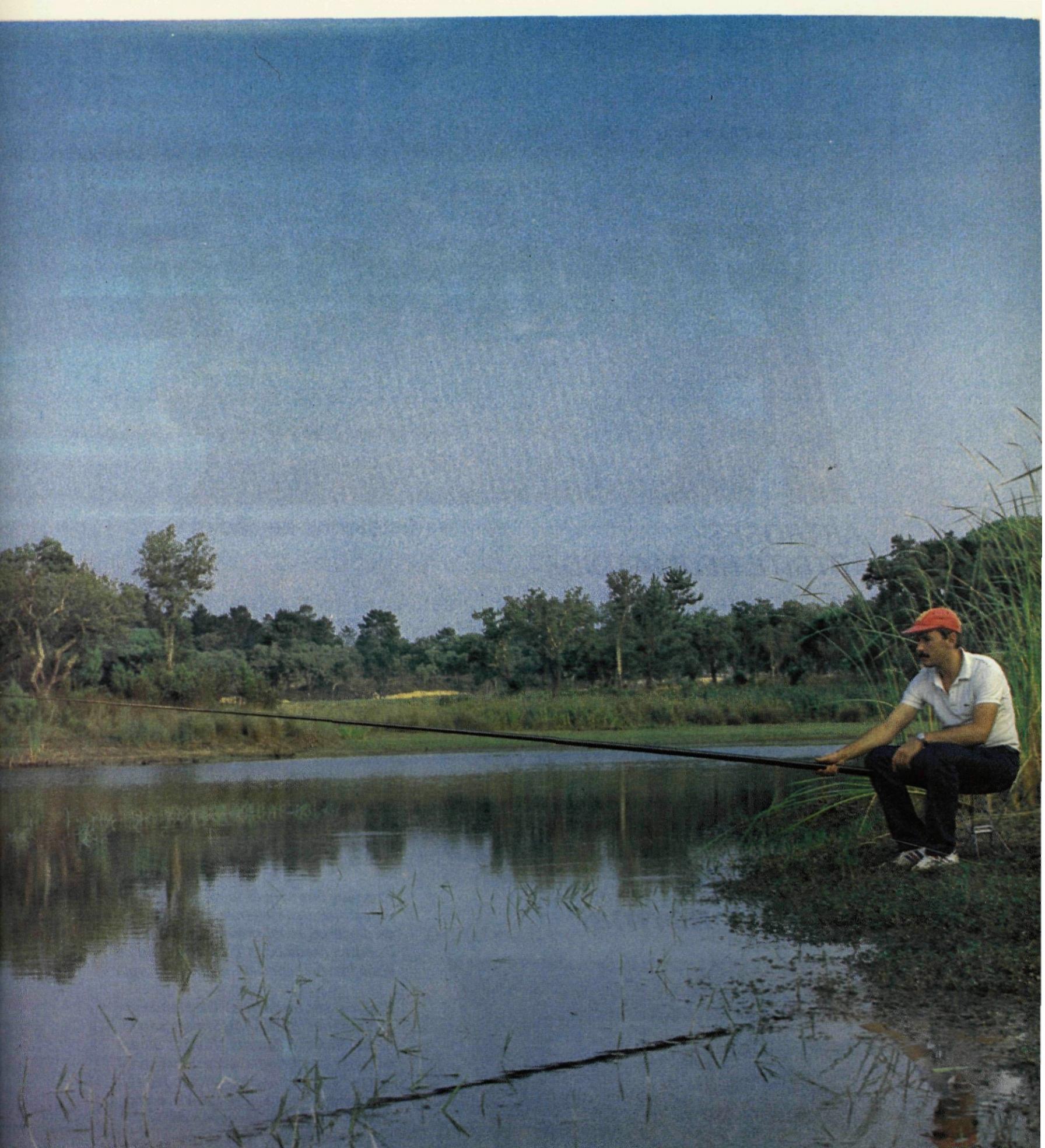
A dose de SO utilizada até ao aparecimento de efeitos acessórios foi, em média, 651 ± 594 mg (limites 50 — 2200 mg) (Quadro XVII); os efeitos acessórios verificaram-se em 2/3 dos doentes antes da dose total de SO atingir os 1000 mg.

Nos doentes que foram intolerantes à terapêutica a manifestação acessória mais frequente foi a dermatite que ocorreu em 15 doentes (27,3%), seguindo-se a estomatite e a proteinúria que afectaram 2 doentes cada. Outros efeitos adversos foram a toxicidade hepática, as alterações neurológicas e a diarreia, que ocorreram em 1 doente cada (Quadro XIX).

No que respeita ao sexo feminino a prescrição de SO verificou-se em 30 doentes (60%) com a dose média de 2155 ± 2343 mg (limites 50 — 12000 mg).

Em 12 doentes (40%) houve paragem da terapêutica por aparecimento de efeitos acessórios, que ocorreram com doses medias de 1800 ± 1239 mg (limites 50 — 3400 mg). Esta dose foi significativamente superior ($P=0,02$) à dose média com que surgiram efeitos acessórios nos homens (Quadro XVII). Em 3 doentes a suspensão dos SO deveu-se à ineficácia terapêutica e em outras 3 doentes não foi possível saber quais os motivos da suspensão.

Tal como no sexo masculino, a manifestação acessória mais frequente foi a dermatite, que afectou 7 doentes (23,3%), seguindo-se a estomatite e a proteinúria.



O retorno ao equilíbrio natural

Lexotan
bromazepam

Actividade e equilíbrio

- Acção ansiolítica específica comprovada
- Melhoria do humor depressivo
- Rápido início de acção
- Efeito constante
- Flexibilidade posológica
- Boa tolerância

Informação completa sobre composição, indicações, contra-indicações, efeitos secundários, posologia e precauções será fornecida a pedido.

P.V.P. - Comp. a 1.5 mg, 30: 275\$00, Comp. a 3 mg, 30: 312\$00
Comp. a 12 mg, 30: 815\$00. Comparticipação 50%
Lexotan é marca registada



Roche Farmacêutica Química, Lda. Apartado 2549 - 1113 Lisboa Codex
Capital Social Esc. 218.000.000\$00. Contribuinte 500.233.810. Cons. Reg. Com. Lisboa N.º 45849

Flameril®

ARTROSES
ARTRITE REUMATÓIDE

(diclofenac de sódio)

É mais cómodo

**É mais qualidade de vida
para o doente crónico**

**O doente idoso
mais próximo
de uma vida normal**

Apresentação: Diclofenac de sódio
— Drageias de libertação prolongada
a 100mg;

Indicações: Formas inflamatórias
e degenerativas de reumatismo.

Posologia: 1 drageia / dia.

Contra-indicações: Úlcera péptica,
hipersensibilidade conhecida
à substância activa, ácido acetilsalicílico
ou a outros fármacos inibidores da
prostaglandina sintetase.

Precauções: História de doença gastro-
intestinal, insuficiência hepática,
cardíaca ou renal grave. Gravidez.
Doentes medicados com diuréticos e
após intervenções de grande cirurgia.

Efeitos secundários: Os efeitos
secundários gastro-intestinais são
habitualmente ligeiros. Raros: úlcera
péptica, hemorragia gastro-intestinal,
discrasias sanguíneas, alterações da
função hepática e renal, bem como
eritema tiforme e reacções de
hipersensibilidade, tais como
brôncoespasmo ou reacções sistémicas
anafiláticas / anafilactóides.

Informação detalhada fornecida a pedido
da classe médica.



30 drageias = 1 mês de tratamento

PVP <	SNS	1399\$00
	Utente	349\$00
Custo / dia <	SNS	46\$63
	Utente	11\$63

Apartado 22
2726 Mem Martins Codex
Portugal
Telefone 921 22 21
Telex 5190093 Normal P
Telegramas Normal Mem Martins



**Laboratório
Normal**

Produtos Farmacêuticos, Lda.

QUADRO XIX
SO
Efeitos Acessórios

	Homens (n=55)	Mulheres (n=30)
Dermatite	15 d. (27,3%)	7 d. (23,3%)
Estomatite	2 d. (3,6%)	2 d. (6,7%)
Proteinúria	2 d. (3,6%)	2 d. (6,7%)
Outros	3 d. (5,5%)	2 d. (6,7%)
Total	20 d. (36,4%)	12 d. (40%)

ria (2 doentes cada). Outros efeitos secundários, que ocorreram em apenas 1 doente cada, foram a púrpura trombocitopénica e a depressão medular (Quadro XIX).

d) *D-Penicilamina (DPN) (Quadro XVI)*

A DPN foi utilizada em 21 doentes (20,8%) do sexo masculino, sendo o tempo médio de utilização de $27,8 \pm 25,7$ meses (limites 1 — 84 meses) (Quadro XX).

QUADRO XX
D — Penicilamina

	Homens (n=21)	Mulheres (n=19)
Tempo Médio (limites)	$27,8 \pm 25,7$ (1 - 84)	$29,6 \pm 31,4$ (1 - 123)
Tempo intolerância (limites)	$10,5 \pm 10,5$ (1 - 29)	$16,3 \pm 21,1$ (1 - 64)
	(em meses)	

Em 11 doentes houve suspensão da terapêutica que se deveu ao aparecimento de efeitos acessórios em 6 casos (28,6%), à ineficácia terapêutica em 2 casos e a motivos desconhecidos em outros 3 doentes (Quadro XXI).

Nos 6 doentes que suspenderam a terapêutica por intolerância o tempo médio de utilização da DPN foi $10,5 \pm 10,5$ meses (limites 1 — 29 meses), com 2/3 dos doentes a suspenderem a terapêutica antes dos 9 meses de utilização.

QUADRO XXI
DPN
Motivos de Abandono da Terapêutica

	Homens (n=21)	Mulheres (n=19)
Intolerância	6 d. (28,6%)	9 d. (47,4%)
Ineficácia	2 d. (9,5%)	2 d. (10,5%)
Desconhecidos	3 d. (14,3%)	1 d. (5,3%)
Total	11 d. (52,3%)	12 d. (63,1%)

A dermatite foi a manifestação acessória mais frequente afectando 3 doentes. A proteinúria e um síndrome miasténico foram os motivos de interrupção da terapêutica para um doente cada. Num outro doente desconhecia-se o tipo de intolerância (Quadro XXII).

QUADRO XXII
DPN
Efeitos Acessórios

	Homens (n=21)	Mulheres (n=19)
Dermatite	3 d. (14,3%)	3 d. (15,8%)
Proteinúria	1 d. (4,8%)	3 d. (15,8%)
Estomatite	-	2 d. (10,5%)
Outros	2 d. (9,5%)	3 d. (15,8%)
Total	6 d. (28,6%)	9 d. (47,4%)

No sexo feminino a DPN foi utilizada em 19 doentes (38%), com um tempo médio de utilização de $29,6 \pm 31,4$ (limite 1 — 123 meses). Na data da última consulta apenas 7 doentes (14%) mantinham a terapêutica com DPN. O aparecimento de efeitos acessórios tinha levado à suspensão da terapêutica em 9 doentes (47,4%) após um tempo médio de utilização de $16,3 \pm 21,1$ meses (limites 1 — 64 meses). Em 2 doentes o motivo da paragem foi a ineficácia terapêutica e em outra doente o motivo da suspensão era desconhecido.

As manifestações de intolerância mais frequentes foram a dermatite e a proteinúria que afectaram 3 doentes cada, seguindo-se a estomatite (2 doentes). Outros motivos de suspensão foram, em 1 doente cada, a trombocitopénia, os vómitos e as epigastralgias (Quadro XXII).

e) Outras Terapêuticas (Quadro XVI)

A prescrição de outros medicamentos ocorreu em 18 doentes (17,8%) do sexo masculino.

Os antipalúdicos de síntese (APS) foram prescritos a 7 doentes (tendo 1 doente suspenso a terapêutica por aparecimento de estomatite aftosa). A salazopirina era utilizada por 3 doentes. Um doente fazia exclusivamente analgésicos. A ciclofosfamida, a azatioprina e o levamisol foram as outras terapêuticas utilizadas.

No sexo feminino a utilização de outros fármacos ocorreu numa percentagem superior, embora sem significado estatístico, de doentes (13 doentes — 26%).

Os APS foram utilizados em 9 doentes, tendo o aparecimento de queratite levado uma doente à suspensão da terapêutica. A azatioprina foi utilizada em 3 doentes e o levamisol em outra doente. Uma doente estava medicada com metotrexato.

DISCUSSÃO

A idade de início da AR nos nossos doentes do sexo masculino ($46 \pm 16,8$ anos) foi idêntica à encontrada em outras séries que apresentaram idade média de início de AR entre 43,5 e 52,2 anos (6,7). Nas mulheres que estudámos a doença iniciou-se cerca de 2,5 anos mais cedo ($43,6 \pm 14,6$ anos) o que também está de acordo com as séries atrás referidas em que foi respectivamente 34,3 e 49,8 anos (6,7).

Na nossa série, como em outras, a prevalência, quer nos homens quer nas mulheres, aumenta até aos 50 anos (nas mulheres esta tendência mantém-se por mais dez anos) decrescendo a partir dessa idade (1). Estes picos incidiram em média 10 anos mais tarde do que o referido em outros trabalhos (2).

Como acontece em várias publicações, a frequência da AR que encontramos acima dos 50 anos é alta (42% para os homens) e mesmo superior à descrita por alguns autores que apontam 3#,6%, percentagem igual à das nossas doentes do sexo feminino (33,5%) (2,6).

A AR iniciou-se após os 60 anos em 22,5% dos homens e 12% das mulheres percentagens bastante inferiores à referida por outros autores (33%) (12).

Se por um lado a variabilidade evolutiva da AR iniciada após os 60 anos é importante por outro a idade de início não parece influenciar a sua progressão clínica (13,14).

Os factores reumatóides identificados pelas reacções de Waaler Rose e do latex (RA test) são da classe IgM mas também existem factores das classes IgG, IgA e até IgE (15). Vários novos métodos foram descritos para detectar o conjunto daqueles factores reduzindo assim a percentagem de doentes seronegativos (16).

Os factores reumatóides tornam-se positivos fundamentalmente nos primeiros 6 meses da doença, sendo mesmo positivos em número considerável (33%) nos primeiros 3 meses, tornando-se cada vez menos positivos após um ano de evolução da AR (7). A conversão de negativo em positivo ocorre, na quase

totalidade dos casos, ou do início da doença ou durante as exacerbações da artrite enquanto a conversão de positivo em negativo é observada durante os períodos de remissão da AR (7).

A positividade dos factores reumatóides correlaciona-se com as formas mais agressivas da doença (17).

A literatura médica indica habitualmente os 80% como a percentagem de doentes com AR que são portadores de factores reumatóides no sangue (6, 18). Alguns trabalhos apresentam uma frequência de seropositivos mais elevada, da ordem dos 88% e até 94% (6, 7).

Na revisão que realizámos os homens apresentaram menor número de factores reumatóides (72,2%) do que as mulheres (88%), percentagem inversa da referida por Lewis e col. que é de 94% para os homens e de 76% para as mulheres (6).

Sendo a AR uma artrite erosiva é evidente que as *erosões ósseas* são o seu principal sinal radiológico (19). Estas imagens são sobretudo frequentes no carpo bem como nos ossos das mãos e, em menor percentagem, dos pés (1). A destruição óssea pode levar à amputação das extremidades dos ossos como acontece nas raras formas osteolíticas (1).

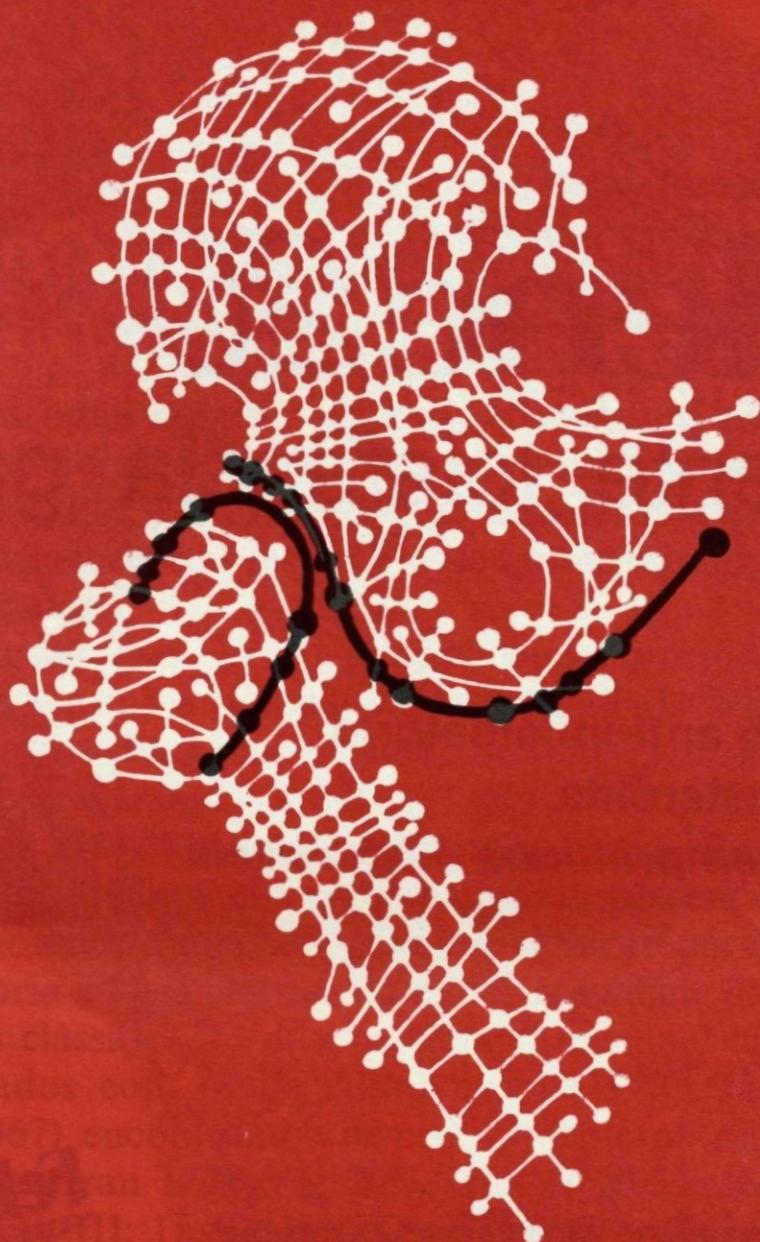
As formas erosivas que encontrámos foram menos frequentes do que as observadas por Lewis e col. Assim a percentagem, no que respeita os doentes do sexo masculino, foi respectivamente de 62,4% e 92,5% e no sexo feminino 64% e 84% (6). Como o estudo atrás referido não menciona a duração média nem o grau funcional da AR nos doentes estudados, é possível que este contraste percentual se fique a dever à diferença desses parâmetros entre os dois estudos.

Os *nódulos subcutâneos* são a manifestação extraarticular mais prevalente e evidente da AR. Estes nódulos raramente se localizam noutra local que não seja o tecido celular subcutâneo. Quando isso acontece são a pleura, o pulmão, o coração e a esclera ocular as localizações mais frequentes (1). Eles podem estar presentes desde os primeiros meses da evolução da AR ou aparecerem apenas vários anos após o seu início. O seu desenvolvimento é insidioso, deve-se a fenómenos de vasculite e parece ser favorecido pelos microtraumatismos (1).

Os nódulos reumatóides, pelo menos os subcutâneos, associam-se ao mau prognóstico da AR e às suas formas seropositivas (17).

Os valores percentuais que encontrámos, mais elevados nos homens (24,8%) do que nas mulheres (20%) estão de acordo com a revisão da literatura (18,20). Estes resultados são também muito diferentes dos de Lewis e col. que encontraram nódulos reumatóides em 73% dos homens e 60% das mulheres (6).

O *grau de actividade* da AR pode ser facilmente avaliado com o recurso a critérios clínico-laboratoriais fáceis de obter, como por exemplo a duração da rigidez matinal, o número de articulações dolorosas e edemaciadas, o tempo de marcha para uma distância pré-estabelecida e a velocidade de sedimentação. Estes critérios estabelecem assim o grau de actividade articular da AR sendo o seu grau de actividade sistémica avaliado fundamentalmente pelos sinais e/ou sintomas dependentes de órgãos e/ou sistemas, pela perda de peso e pelo valor de hemoglobina (9, 21).



BIFENE

(FENBUFENE)

ANTI-REUMÁTICO DE ACÇÃO PROLONGADA

- MÍNIMA INTERFERÊNCIA GASTRO-INTESTINAL
- SUPERIOR EFEITO ANTI-INFLAMATÓRIO
- PODEROSA ACÇÃO ANALGÉSICA
- RÁPIDA ABSORÇÃO

APRESENTAÇÃO:

Cápsulas a 300 mg. - Embalagem de 20
Embalagem de 60

P.V.P.	S.M.S.
628\$00	314\$00
1 601\$00	800\$00



Departamento de Propaganda:

Av. Gomes Pereira, 74 - 1500 LISBOA - Telef. 70 4151

NOVO

Piroxicam*
Feldene 20 *Comprimidos
Dispersíveis*

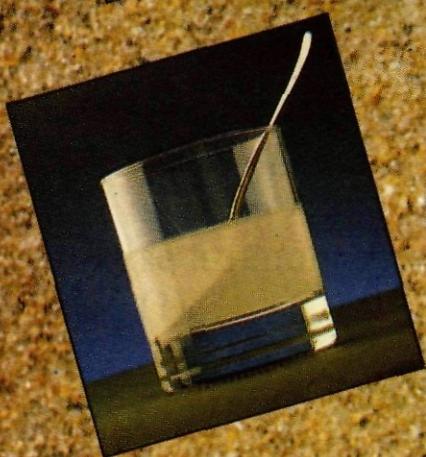
Excelente tolerância gástrica



**Único anti-inflamatório
não esteróide
em comprimidos dispersíveis**

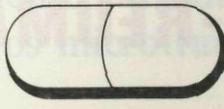


Rápido a dispersar



Rápido a actuar



1  x dia

**Agora, mais simples e fácil
o tratamento do doente reumático**



«Um passo em frente» na terapêutica anti-reumatismal

Apresentação e preços:

		P.V.P.	ESTADO	UTENTE	CMTD	CMTD (SNS)
Feldene 20 x 30	comp. dispersíveis	2370\$00	1896\$00	474\$00	63\$20	15\$80
Feldene 20 x 30	cápsulas	2486\$00	1989\$00	497\$00	82\$87	16\$57
Feldene 20 x 12	supositórios	1181\$00	945\$00	236\$00	98\$42	19\$68

Neste estudo 74,3% dos doentes do sexo masculino apresentavam AR em fase de actividade enquanto as mulheres evidenciaram uma maior percentagem (78%).

Estes resultados estão contra os dados da literatura que apresentam a AR masculina como tendo uma evolução mais diversa e mais grave sob o ponto de vista extraarticular (1, 6, 21, 22, 23, 24). O carácter temporalmente pontual do estudo pode ter influência nos resultados de índole momentânea como é o caso do grau de actividade.

A extensão das artrites, como a impotência funcional, aumenta com o tempo. A marcha e a força manual são as actividades de importância fulcral mais atingidas nos doentes reumatóides. Steinbrocker descreveu em 1949 os critérios em que assentam os 4 graus de *capacidade funcional* mais frequentemente utilizados na avaliação dos doentes com AR (1, 9).

Na nossa série as doentes do sexo feminino apresentavam grau funcional idêntico ao dos homens o que, associado ao descrito para a fase de actividade da doença, contraria a ideia clássica da maior gravidade da AR masculina.

Aplicando esta classificação da capacidade funcional na AR e comparando os nossos resultados com os de Amor e col (1978), Jacoby e col (1973) e Duthie e col (1967) encontramos respectivamente as seguintes percentagens para cada estadio: Grau I: 26,8%, 20%, 37,3%, 23,5%; Grau II: 54,5%, 60%, 30,1%, 20,5%; Grau III: 15,8% 16%, 21,7%, 26,7%; Grau IV: 3%, 4%, 10,8%, 9,3% (7, 25, 26).

Amor e col referem, comparando a sua série com a de Duthie e col, que a melhoria excepcional da esperança funcional dos doentes, que como vemos tem sido consistente no tempo, sendo a nossa série a que apresenta melhor grau funcional entre as que discutimos atrás, se deve sobretudo às próteses da anca e do joelho sem as quais 34% dos seus doentes estariam nos graus III e IV (26).

Porque a implantação de próteses articulares totais entre nós não atingiu ainda o nível que já existia há 10 anos em França, pensamos que este facto se poderá dever à maior eficácia e melhor conhecimento e manuseamento dos fármacos e, por outro lado, à especialização reumatológica, cada vez mais específica, dos médicos que observam e tratam estes doentes.

Metade a dois terços dos casos de AR *iniciam-se* de forma lenta e progressiva que inclui a afecção dos punhos e das articulações dos dedos. Nos restantes doentes a AR começa de forma aguda ou subaguda (1, 2, 7).

A doença parece iniciar-se predominantemente no inverno sendo difícil encontrar um acontecimento precipitante (2, 27). Quando se consegue individualizar algum destes factores encontramos, por via de regra, um dos vários "stress" da vida diária (físicos, psíquicos, infecciosos e eventualmente traumáticos) (2).

Na nossa série, e para ambos os sexos, a forma de início mais frequente foi a poliartrite. Estes resultados estão de acordo com os encontrados na literatura consultada (1). Ainda conforme os mesmos trabalhos as formas oligo e monoarticulares seguiram-se, nos nossos doentes e por esta ordem de frequência às poliarticulares. (1, 7, 28).

No entanto as formas oligoarticulares foram mais frequentes nas mulheres

do que nos homens enquanto no sexo masculino a monoartrite teve, como forma de início, uma prevalência superior ao dobro das do sexo oposto.

As manifestações sistémicas e/ou exclusivamente viscerais raramente antecedem as queixas articulares (1, 2). Foi o que aconteceu no nosso estudo em que ocorreram em apenas 1 doente de cada sexo.

A AR afecta sobretudo as articulações dos membros. As *articulações atingidas* no início da doença não parecem ter interferência no prognóstico final da AR, e isto para ambos os sexos (1, 7, 29).

A localização articular de início da AR mais comum foi, entre os nossos doentes dos dois sexos, os punhos (PH) e as pequenas articulações das mãos com percentagens entre os 36% e os 58%, sendo semelhantes às referidas por Jacoby e col (53%) (7).

Ao contrário do relatado neste estudo as tibiotársicas (TT) e as pequenas articulações dos pés corresponderam na nossa série a uma forma de início relativamente pouco frequente em ambos os sexos, principalmente para os homens.

Segundo alguns autores o início da AR envolvendo as articulações metatarsofalângicas (MTF) correlaciona-se com o aparecimento precoce de erosões ósseas (30).

Os joelhos (JL) e os ombros (OB) mais vezes envolvidos, desde o início, nos homens do que nas mulheres, foram-no entre os nossos doentes, de ambos os sexos, mais frequentemente do que no trabalho de Jacoby e col (7).

Com a evolução da AR, e para os nossos doentes do sexo masculino, os 6 grupos articulares mais frequentemente afectados foram, por ordem decrescente: as interfalângicas proximais (IFP) das mãos (87%); os PH (82%); as metacarpofalângicas (MCF) (81%); os JL (77%); os OB (70%) e as TT (61%). Na revisão de Jacoby e col., e para o sexo masculino, as MCF e os PH apresentam exactamente a mesma prevalência (81%) mas as IFP das mãos são atingidas em apenas 51% dos casos, número substancialmente inferior ao que encontramos e ao que está descrito por outros autores (7, 31). Ainda naquela série os JL são o grupo articular que se segue em frequência mas com percentagem bastante inferior à nossa (57%) (7).

Entre as nossas doentes a progressão da AR envolveu as seguintes articulações por ordem decrescente: MCF (86%); IFP das mãos (82%); JL (72%); MTF (68%); TT (62%) e PH (60%) para só abordar também neste caso os primeiros 6 grupos articulares. Comparando estes dados com os obtidos por Jacoby e col para o sexo feminino verifica-se uma coincidência no que se refere ao primeiro lugar (MCF com 91%) seguindo-se os PH (83%) e as IFP das mãos (66%). Os JL são menos afectados (58%) do que no nosso trabalho assim como as TT (53%) e as MTF (52%) (7).

Apesar destas pequenas diferenças o atingimento articular entre os nossos doentes de ambos os sexos é, quer no início, quer com a progressão da AR, muito semelhante ao apontado na literatura médica internacional.

As *manifestações extraarticulares* da AR são da maior importância e não apenas curiosidades clínicas ou simples complicação da artrite. São, ao invés, parte importante e integrante da AR e ocorrem na maioria dos doentes. De facto clínica e patologicamente a AR é uma doença sistémica desde o seu

início. É o carácter crónico da doença que enfatiza ainda mais a importância das suas manifestações sistémicas. A AR tem um papel definitivamente comprovado na morte dos doentes, provocando uma perda de esperança de vida, que pode ir até aos 18 anos, nomeadamente nas formas seropositivas e nodulares. As alterações sistémicas da AR são um factor contributivo "major" para a morte quer directa quer indirectamente pela adição de problemas colocados, entre outros, pelos fármacos e pelas infecções (1, 2, 8, 9).

A *temperatura corporal* dos doentes reumatóides é, habitualmente, normal em qualquer das fases da doença. Alguns doentes contudo apresentam temperaturas subfebris. Raramente a febre ultrapassa os 38° C quando é devida exclusivamente à actividade da AR (1, 2).

Na casuística apresentada a febre foi mais prevalente no sexo masculino do que no feminino, mas globalmente estes resultados são coincidentes com os de outros autores (1, 2).

O síndrome seco é definido pela existência de xerostomia e xeroftalmia. Quando esta sintomatologia se associa, entre outras doenças, à AR define-se o *Síndrome de Sjogren secundário* (SS 2^{ario}) (9).

Este síndrome raramente se apresenta de forma grave, queixando-se os doentes de diminuição da secreção salivar e/ou lacrimal mas sem que todos apresentassem sinais de glossite ou mais raramente de queratoconjuntivite (1).

Em cerca de 15% dos doentes com AR o teste de Schirmer evidencia uma insuficiência lacrimal não sendo raro que o exame oftalmológico com o Rosa Bengala mostre erosões conjuntivais (1, 32). Alguns autores apresentam valores substancialmente menores como Lewis e col. que encontraram o SS 2^{ario} em apenas 5,7% dos seus doentes do sexo masculino e 4% nos do sexo feminino (6).

Ao contrário dos resultados de Lewis e col. a nossa revisão da AR masculina reproduziu, com uma frequência de 13,1%, os resultados clássicos da literatura no que respeita à frequência do SS 2^{ario}. Já nas mulheres este valor foi substancialmente superior (28%) o que em comparação com o anterior (13,1%) revela uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,004$).

As *manifestações pleuropulmonares* da AR são diversas, pouco frequentes, ocorrem sobretudo nos homens e associam-se quer à presença de factores reumatóides positivos, quer a um prognóstico significativamente mais grave, podendo por si mesmas ser a causa de morte dos doentes com AR (1, 2, 24, 33, 34).

Na revisão que apresentamos o envolvimento pleuropulmonar não foi raro afectando entre um quinto e um quarto dos doentes e sendo mais frequente no sexo masculino. Contudo é provável que a maioria das manifestações respiratórias que encontramos não seja devida à AR.

A associação de *fibrose pulmonar intersticial difusa* com a AR foi originalmente reconhecida por Ellman e Ball em 1948 (33). A literatura aponta frequências muito disparees que vão desde os 1,1% até aos 28% dos doentes com AR (2, 6, 33).

A fibrose difusa associou-se à AR em 12% dos nossos doentes, de ambos os sexos, em percentagem semelhante à encontrada por Lewis e col. que foi de 14% (6).

A alta incidência de nódulos subcutâneos e de factores reumatóides no soro de doentes com fibrose pulmonar intersticial difusa, mesmo na ausência de AR, sugere uma via patogénica comum (33, 35).

Estes doentes apresentam alterações da difusão alveolo-capilar e doença pulmonar crónica obstrutiva (DPCO), tendo o fumo do tabaco um papel certamente contributivo para ambos os achados (33, 36, 37, 38, 39).

Nos nossos doentes as provas de função respiratória foram apenas realizadas em doentes com sinais e/ou sintomas de doença pulmonar e apresentaram alterações mais frequentes na população feminina (10%) do que na masculina (6%). A DPCO, ausente no sexo feminino, ocorreu em 3% dos homens.

Todavia, Espírito Santo e col. estudando 46 doentes sem alterações clínicas e/ou radiológicas do foro pulmonar, verificaram a existência de alterações funcionais pulmonares em 23 doentes (50%) (39a).

A *doença pleural reumatóide* é raramente sintomática apresentando-se habitualmente como um achado radiológico de derrame pleural assintomático (1, 2).

O derrame pleural pode anteceder por tempo apreciável o início da AR e é mais comum nos homens (40). Pudémos confirmar esta afirmação visto que encontrámos derrame pleural em 3% dos homens e em nenhuma das mulheres.

O derrame pleural reumatóide é um diagnóstico essencialmente de exclusão devendo ser afastadas as hipóteses de tumor e de tuberculose (1, 2).

Os *nódulos reumatóides* de localização *pulmonar* são predominantemente periféricos envolvendo muitas vezes a pleura visceral, mas podem desenvolver-se no parênquima do pulmão. Os nódulos reumatóides pulmonares raramente precedem o desenvolvimento da AR e, sendo raros, são mais frequentes nos homens do que nas mulheres e nas AR seropositivas (1, 41, 42).

Apenas uma das nossas doentes apresentou nódulos pulmonares que antecederam o diagnóstico de AR.

A *pneumoconiose* não é mais frequente na população de risco que sofre de AR do que nos que não têm esta doença, nem esta é mais frequente na população em risco de contrair pneumoconiose do que na população em geral como ficou demonstrado por estudos realizados em mineiros de carvão da Pensilvânia nos EUA (43, 44).

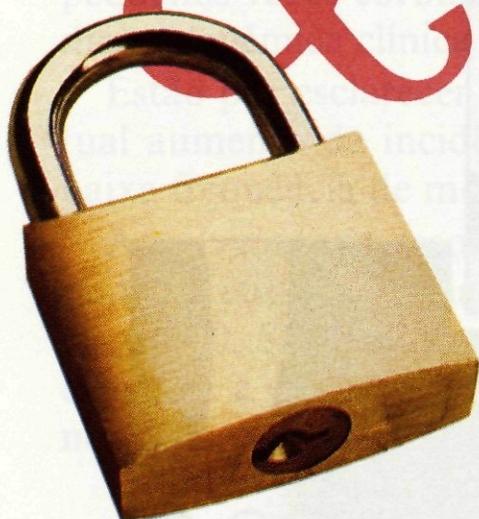
A *pneumoconiose* associada à AR, que ocorreu em 3% dos nossos doentes e em 4% das doentes, é habitualmente semelhante à dos doentes que não são portadores desta doença e só raramente se desenvolve o quadro radiológico do *Síndrome de Caplan*, que encontrámos apenas em 1 homem, constituído por opacidades periféricas arredondadas de 1 a 5 cm de diâmetro e que anatomicamente correspondem a nódulos reumatóides que contêm, no centro, partículas de carvão (1, 2).

Na autópsia dos doentes com AR está descrita uma grande variedade de *lesões cardíacas* o que não deixa de surpreender dado que na maioria daqueles doentes o exame clínico não evidenciava qualquer problema desse foro. Estes resultados necrópsicos devem, portanto, alertar os reumatologistas para a necessidade de estudarem o coração dos doentes reumatóides de forma mais cuidada e frequente até porque um terço (nas mulheres) a metade (nos homens) das mortes na AR são provocadas por causas cardiovasculares (2, 24,

Rumalon®

COMPLEXO DE GAG-PÉPTIDOS

*seguro
& eficaz*



NA ARTROSE

Um tratamento completo com:

3 embalagens de 6 ampolas de 2 ml

APRESENTAÇÃO

Caixas com 6 ampolas de 2 ml - Solução injectável

PVP	ESTADO	UTENTE	C.M.T.D.
-----	--------	--------	----------

1140\$00	912\$00	228\$00	81\$43
-----------------	----------------	----------------	---------------

Capital 500.000\$00 - Registo N.º 31422 (C.R.C. - Lisboa) - N.I.P.C. 500233144

*1 AMPOLA 3X POR SEMANA
MAIS COMODIDADE*

PHARMA
BOBA
ROBA

Robapharm Portuguesa, Lda.
Rua D. João V, 27 - 2.º Dt.º
1200 LISBOA - Telefone 65 21 93/4
Capital 500 000\$00 - Registo N.º 31442 (C.R.C. Lisboa) - N.I.P.C. 500233144



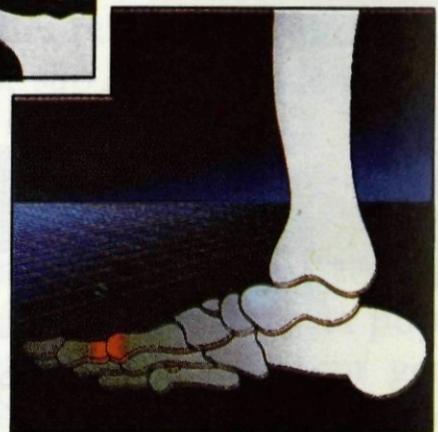
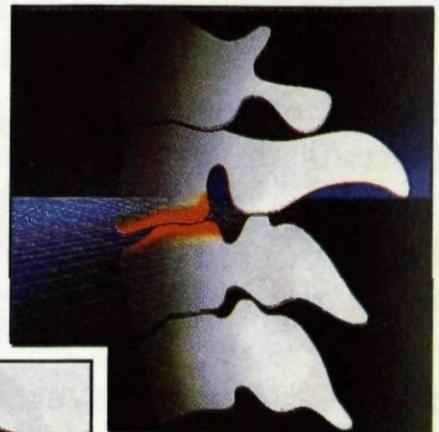
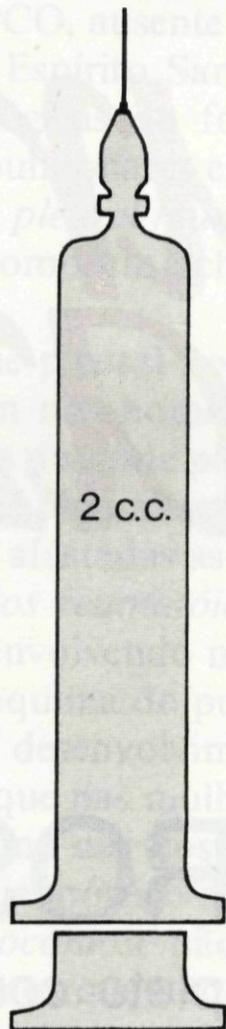
Profenid®

Produto Original

INJECTÁVEL I.M.
100 mg

Ácido 2-(3-Fenilbenzoil)-Propiónico. (Ketoprofene)

Posologia:



1 ampola diária por via intramuscular
se necessário de 12 em 12 horas

Terapêutica imediata da dor

- Intensa actividade anti-inflamatória
- Acção antálgica potente

APRESENTAÇÃO

PROFENID 100 — Injectável
Embalagem com 6 ampolas de 2 ml
(100 mg de ketoprofene por ampola).

 **RHÔNE-POULENC**

Laboratórios Vitória, S.A.

Venda Nova - Amadora

CONTRIBUINTE N.º 501422201 CAPITAL SOCIAL — 150 000 000000 REGISTADA NA CONSERVATORIA DO REGISTO COMERCIAL DE AMADORA 808 e N.º 43

PVP 1112\$00 Estado 890\$00 Utente 222\$00

Custo médio do tratamento/dia

PVP 185\$00 Estado 148\$00 Utente 37\$00

34). Viana Queiroz e col. estudando 30 doentes reumatóides não hipertensos e não submetidos a terapêutica esteroide, utilizando a ecocardiografia de modo M detectarem alterações em 63,4% dos casos (44a).

O facto de ser a HTA a doença cardiovascular que mais frequentemente se associou à AR nos doentes, de ambos os sexos que estudámos, não surpreende dada a grande prevalência desta patologia no nosso país.

As alterações da condução cardíaca devidas fundamentalmente aos nódulos reumatóides intramiocárdicos podem ser graves como é, por exemplo, o caso da dissociação auriculoventricular (24, 45, 46).

Na nossa série as alterações da condução foram a segunda manifestação cardíaca nos doentes do sexo masculino com 9% de frequência e ocorreram em apenas 2% das mulheres.

Os sinais e/ou sintomas de *isquémia* tiveram a mesma frequência nos doentes do sexo masculino e feminino (5% e 4% respectivamente).

Como na população em geral a doença coronária na AR é devida à aterosclerose. Só raramente existe coronarite visto que a vasculite reumatóide só muito poucas vezes envolve os grandes vasos e a inflamação arterial dos pequenos vasos coronários não constitui uma causa importante de doença cardíaca isquémica clínica (2, 45).

Estão por esclarecer dois factos aparentemente contraditórios que são o virtual aumento da incidência da doença coronária clínica na AR e a aparente baixa frequência de mortalidade por enfarte do miocárdio (47, 48).

A *valvulopatia* associada à AR, que se verificou em 3% dos nossos doentes, pode ter etiologia variada, sendo na maioria das vezes impossível de identificar (1, 49, 50, 51). As alterações valvulares que mais vezes aparecem são a insuficiência e a estenose mitrales e a insuficiência aortica que pode ser grave como no único caso de doença valvular encontrada na série de Lewis e col. (1, 6, 52).

Segundo a literatura a *insuficiência cardíaca* e a morte devida a insuficiência cardíaca congestiva são frequentes na AR; no entanto encontrámos apenas 2%, quer dos homens quer das mulheres, com esta patologia (53).

A *pericardite* ou suas sequelas são um achado muito comum nos exames post mortem dos doentes com AR. As diferentes séries apresentam valores de prevalência da afecção pericárdica que vão dos 1% aos 50% porque abordam esta questão de modos muito diferentes (45, 51, 54, 55, 56).

De facto se falarmos apenas de pequenos derrames posteriores, detectados ecocardiograficamente, a sua percentagem pode atingir os 50% ou até mais (45, 46, 51); mas se nos referirmos à pericardite clínica subtil, forma mais frequente nas mulheres, apenas com atrito pericárdico, dor torácica discreta ou até assintomática, aquela percentagem é de 5% a 10% (1, 2). Quando abordamos a pericardite grave, tão frequente na mulher como no homem, caracterizada por dor torácica franca, atrito pericárdico bem audível e aumento da imagem cardíaca no radiograma do torax posteroanterior, esta forma não atinge valores superiores ao 1% a 2% dos doentes reumatóides (54, 55, 56).

Apenas um dos nossos doentes do sexo masculino apresentou este último tipo daquela afecção que constituiu a forma de início da sua AR.

As alterações oculares da AR são classicamente localizadas em duas das

suas estruturas — a esclerótica e o tracto uveal anterior. De facto a uveíte anterior na AR tem a mesma prevalência que na população em geral (1, 57).

A afecção ocular, no seu conjunto, foi na nossa revisão significativamente ($p=0,02$) mais frequente nos doentes do sexo feminino. Os doentes do sexo masculino apresentaram doença ocular em 18,8% dos casos, percentagem semelhante aos 16,2% encontrados por Palmares e col. mas que é somente metade dos 36% que encontrámos no sexo feminino (58).

Esta predominância fez-se à custa da QCS que afectou 13% dos homens e 28% das mulheres, dado que o conjunto das outras alterações tiveram uma prevalência idêntica (10% para os homens e 8% para as mulheres).

A QCS é, como observámos em ambos os sexos, a complicação oftalmológica mais frequente na AR. A revisão da literatura apresenta frequências para a QCS tão díspares como 8,1% e 44% (58, 59, 60).

Estudando prospectivamente 100 doentes com AR Melo Gomes e col. verificaram a existência de QCS em 48% dos doentes (60a).

A afecção da esclera é rara mas característica da AR sendo a episclerite uma forma superficial da esclerite (61).

A esclerite e a episclerite são mais frequentes nas mulheres, nos doentes seropositivos com nódulos reumatóides e na AR grave com vasculite o que explica a maior mortalidade verificada nestes doentes (62, 63).

A frequência da afecção da esclera situa-se entre os 1,6% e os 6% conforme as séries (58, 60, 61). Pudémos comprovar este número visto que 2% dos doentes do sexo masculino por nós revistos sofreram episclerite e 1% esclerite e entre as doentes do sexo feminino 4% tiveram episclerite.

A esclerite pode, posteriormente, transformar-se num problema sério levando à destruição da esclera a que se chama escleromalácea perforans (59, 62).

Na nossa série não se verificou qualquer escleromalácea ao contrário do que aconteceu com Lewis e col. que observaram um homem com esta patologia (6).

A perfuração da esclera é, no entanto, rara visto a redução da espessura desta estrutura ser menos frequente que o esperado (64).

As cataratas afectaram dois dos homens que revimos.

Não encontrámos deposições auricas na córnea ou alterações da córnea e da retina atribuíveis aos antipalúdicos de síntese que são algumas das afecções iatrogénicas da AR (59, 60).

A uveíte que constitui como já dissemos um tipo de lesão ocular pouco frequente na AR foi por nós observada em 3% dos homens e 2% das mulheres.

A filtração glomerular na AR é inferior à de testemunhos saudáveis devido, provavelmente, aos efeitos da terapêutica com os AINE que podem causar nefrite intersticial difusa e/ou mais raramente necrose papilar. A nefropatia dos analgésicos parece ter muito reduzida importância como causa da insuficiência renal da AR pelo menos nos EUA (65, 66, 67).

Nos casos por nós estudados encontrámos um homem e uma mulher com nefropatia respectivamente dos AINE e dos analgésicos.

A função renal está quase sempre conservada na AR (68). Quando não é esse o caso estão habitualmente implicadas a pielonefrite crónica, a nefropatia aurica ou a amiloidose secundária que tem o rim como localização predomi-

nante e se manifesta por proteinúria, síndrome nefrótico e insuficiência renal progressiva (1, 2, 34).

Na nossa revisão a *insuficiência renal* ocorreu no total de 7 doentes (4% dos homens e 6% das mulheres) o que contraria um pouco os dados da literatura. O *S. nefrótico* devido a *amiloidose* apareceu em 4% dos doentes do sexo feminino. A *glomerulonefrite (GN) membranoproliferativa* foi um achado histológico da biópsia renal em dois dos homens com AR.

Esta afecção renal é uma complicação rara da AR. De facto na revisão de 5232 doentes com AR realizada em 1977 na UCLA por Waley e Webb apenas se encontraram 4 doentes com GN e todos eles cumpriam também os critérios diagnósticos para *lupus eritematoso sistémico (LES)* ou para doença mista do tecido conjuntivo (69, 70, 71).

Os dois homens com GN que referimos também apresentavam, num dos casos, vários critérios para LES e no outro, um síndrome de Felty.

A *litíase renal* e as *infecções urinárias* que foram as duas afecções nefrológicas mais frequentes nos nossos doentes só remotamente se poderão ficar a dever à AR. É portanto nossa convicção que traduzem a prevalência daquelas patologias na população em geral sendo contudo estranho que a infecção urinária não tenha sido registada em qualquer das 50 mulheres estudadas.

A *nefropatia* devida aos *sais de ouro* e à *D-penicilamina* que afectou 6% das mulheres e 3% dos homens será discutida no capítulo da terapêutica.

A avaliação das *manifestações neuromusculares* da AR é uma tarefa trabalhosa e demorada. É natural que doentes com dor, fraqueza muscular, rigidez e alterações funcionais devidas à AR não refiram ao médico sintomas sugestivos de neuropatia. No entanto no seu conjunto aquelas manifestações afligem cerca de 10% dos doentes com AR, percentagem idêntica à encontrada na nossa revisão (9% dos homens e 12% das mulheres) (72).

A classificação das lesões neurológicas da AR varia bastante pelo que adoptámos genericamente a metodologia de Kim e Collins (73).

As *neuropatias* dividem-se fundamentalmente em dois grandes grupos: as *polineuropatias sensitivas distais* que afectam predominantemente os pés e, em menor número de casos, as mãos, que se observam tipicamente em doentes idosos com AR seropositiva e nodular e têm bom prognóstico, e as neuropatias com compromisso motor grave que ocorrem de forma brusca, originando pé e/ou mão pendente, a maioria das vezes devido a *mononevrite múltipla sensitivo motora*, e que evolui para a paralisia completa e perda total da sensibilidade das várias extremidades. O seu prognóstico vital é mau e como está virtualmente sempre associada a vasculite, quanto mais generalizada a vasculite e a neuropatia pior o prognóstico (74, 75, 76, 77).

Nos doentes que estudámos não se desenvolveu esta última forma de neuropatia mas encontrámos 3% dos homens e 2% das mulheres com sinais de polineuropatia sensitiva periférica.

As *neuropatias por compressão* na AR são causadas pela inflamação ou edema de estruturas não distensíveis habitualmente justaaarticulares que pressionam assim uma raiz nervosa periférica (75).

A compressão do nervo mediano ao nível do túnel do carpo é a neuropatia de compressão mais frequente, e a AR a sua mais importante causa sistémica.

Na AR o *síndrome do túnel do carpo (STC)* afecta mais as mulheres o que pudémos comprovar dada a maior frequência daquela afecção neste sexo (10%) do que nos homens (2%) (2, 75). Um estudo de Vemireddi e col., evidenciou por estudos electrodiagnósticos seriados, o STC em 20% da série de AR estudada (78a).

Nesta revisão encontrámos ainda *compressão do nervo tibial posterior* ao nível do *túnel do tarso* em 2% dos doentes e *compressão do nervo cubital* ao nível do *cotovelo* em idêntica percentagem das doentes.

Estes e outros síndromes de compressão nervosa periférica estão descritos no quadro clínico da AR (79, 80, 81).

Incluindo todas as alterações radiológicas da coluna cervical existe envolvimento daquele segmento raquidiano em 80% dos doentes com AR clássica ou definida (82). Numa importante revisão radiológica de 333 doentes com AR a subluxação atlantodontoidea apareceu em 25% dos doentes e a subluxação de outras vertebrae ou em série foi observada apenas em 7% dos casos (83). As erosões dos corpos vertebrae e das articulações apofisárias da coluna cervical e da apófise odontoide, que se pode tornar afilada ou mesmo sofrer fractura, são também frequentes (84).

Assim sendo as manifestações neurológicas resultantes da afecção da coluna cervical na AR são apenas identificadas em pequena quantidade de casos. A compressão medular é incomum talvez devido ao facto do espaço do canal vertebral ser amplo ao nível de C₁-C₂-C₃, sendo mais frequente, quando ocorrem, ao nível C₃-C₄. Menos de 10% dos doentes com importante luxação radiológica desenvolvem sintomas neurológicos, o que não surpreende visto a compressão medular cervical ocorrer principalmente nos doentes em que é, pelo seu estado clínico — funcional, mais difícil de detectar (83, 85).

Em dois homens da nossa série foi diagnosticada *mielopatia cervical* que em ambos foi submetida a correção cirúrgica das alterações das vertebrae cervicais. Esta intervenção terapêutica justifica-se plenamente dado o perigo de morte que estes doentes correm, nomeadamente quando sujeitos a entubação nasotraqueal para efeitos de anestesia (86, 87).

As *manifestações* clínicas do *aparelho digestivo* apresentam grande frequência (cerca de 50%) em ambos os sexos. O potencial ulcerogénico dos AINE e a sua virtual utilização em todos os doentes reumatóides, torna muito difícil discernir a prevalência da úlcera péptica relacionada exclusivamente com a AR. Estudos endoscópicos sugerem que a úlcera péptica e a gastrite são ambas mais frequentes na AR do que os sintomas poderiam sugerir (88).

A *úlcera péptica* foi, no conjunto dos dois sexos, a manifestação digestiva que mais vezes encontrámos (18,2% dos homens e 22% das mulheres) enquanto a *gastrite* foi apenas descrita em 4% dos doentes do sexo masculino.

A *xerostomia* que se desenvolve habitualmente no contexto de um SS 2^{ario} (ver pág. 93) ocorreu num número muito maior de mulheres (30%) do que de homens (14%), diferença que não foi significativa.

Sullivan e col. utilizando a cintigrafia observaram *hepatomegália* em 21% dos 32 doentes que constituíam a sua série (89).

Clinicamente encontrámos aumento do volume do fígado em 18% dos doentes do sexo masculino e em 6% das mulheres. Esta grande diferença, embora

NO TRATAMENTO DA DOR ARTICULAR

Latesil[®]-creme

Ácido flufenâmico Nopoxamina Salicilato de dietilamina

...TAMBÉM PRESERVA
AS CARACTERÍSTICAS NATURAIS
DA PELE

- PH ≈ PELE
- COMPOSTO LIPOFÍLICO
Peso mol. < 1000
- VEÍCULO TÊNσιο ACTIVO
(Emulsov)
- AROMA AGRADÁVEL

Esclarecimentos mais detalhados são fornecidos pelo Dep. de Informação Médica (Tel.: 893522).

	PVP	Est.	Utn.
100 gramas	1.005\$00	503\$00	502\$00
C.U.T.	10\$05	5\$03	5\$02

Composição: 100 g de creme contém:
Ácido flufenâmico 3g
Salicilato de dietilamina 10g
Nopoxamina 1g
Excipiente q.b.p. 100g

Apresentação: Bisnaga de 100 gramas

Firma proprietária: **QUIMIFAR, LDA. Divisão Kali-Chemie**
Av. dos E.U.A., 51-D - 1700 LISBOA

Firma preparadora: Lab. Iberfar - Queluz de Baixo
Licença de:

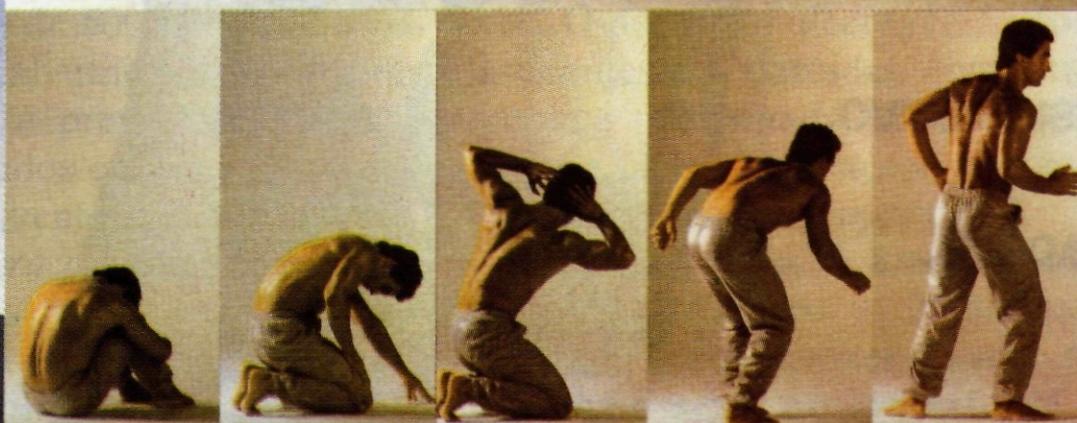
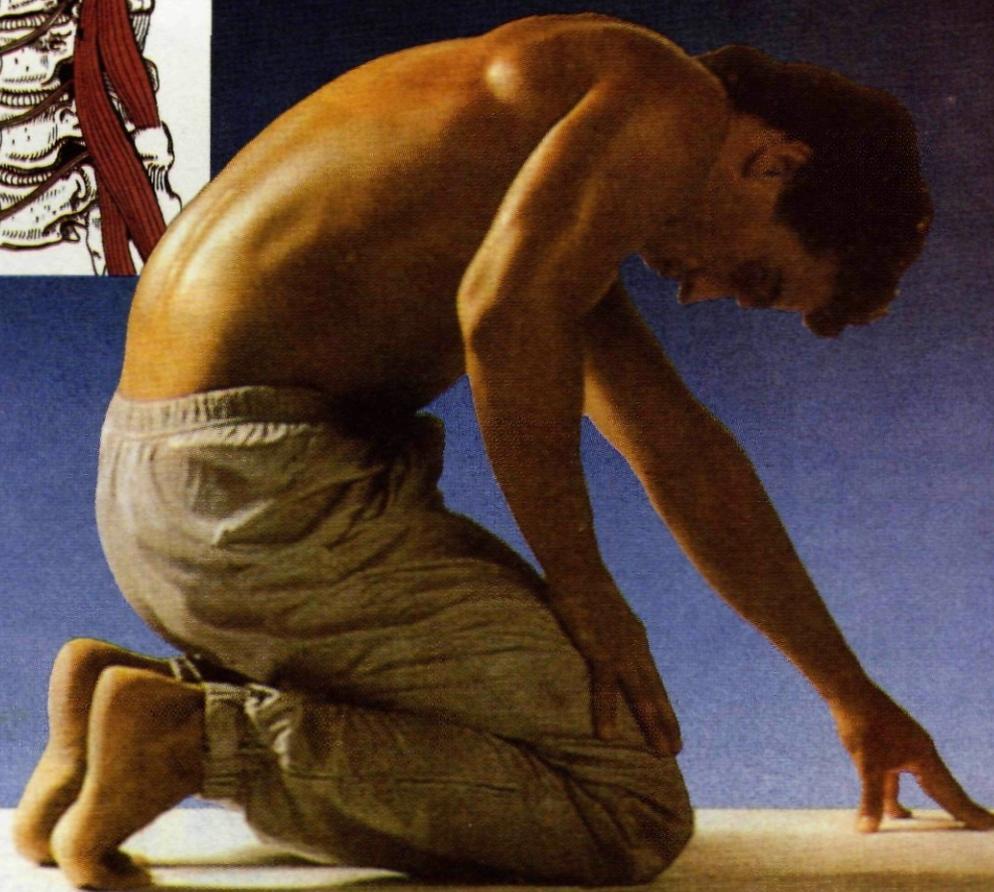
KALICHEMIE

QUIMIFAR, LDA. - Contribuinte n.º 500225249 - Sede: Av. Estados Unidos da América, 51, 4.º - 1700 LISBOA - Matriculada na C.R.C. de Lisboa sob o n.º 36803/Capital Social: 100.000.000\$00

**As raquialgias crônicas
necessitam de um tratamento
de fundo**

Uteplex[®]

trifosfato de uridina (UTP)



ampolas bebíveis: 3x dia



Informação detalhada será fornecida à Classe Médica a pedido
INSTITUTO PASTEUR DE LISBOA

Av. Marechal Gomes da Costa, lote - 9 • 1899 Lisboa Codex Tel. 859 20 61
Cons. Reg. Com. Lisboa N.º 18205 • Capital Social 545 000 000 • P Colectiva no 500 140006

APRESENTAÇÃO
Caixa de 12 ampolas bebíveis
PVP. 431\$00

não significativa, pode ficar a dever-se aos hábitos alcoólicos mais acentuados nos homens, o que é ainda suportado por os 3 casos de *cirrose hepática* observados serem exclusivamente em doentes do sexo masculino.

As *alterações das provas da função hepática*, que discutiremos em pormenor quando abordarmos as alterações laboratoriais, são frequentes na AR e podem ficar a dever-se quer à doença em si, quer ao efeito iatrogénico dos diversos grupos terapêuticos utilizados na AR (1, 89).

Embora não encontrados nesta revisão os fenómenos de *vasculite* podem localizar-se em qualquer porção do aparelho gastrointestinal originando emergência abdominal com perfuração ou, mais raramente, hemorragia que encerram alta mortalidade (90, 91). As *alterações da permeabilidade* da mucosa do intestino delgado que têm sido descritas na AR podem relacionar-se com o uso de AINE e/ou com os depósitos intestinais de amiloide (1, 87).

As *alterações cutâneas* são frequentes na AR (24, 57).

De facto 29% dos homens e 32% das mulheres com AR que estudámos apresentavam pelo menos uma manifestação cutânea associada.

O *fenómeno de Raynaud*, em qualquer altura da doença, foi diagnosticado em 12% dos doentes quer do sexo masculino quer do feminino. Na revisão bibliográfica que realizámos o fenómeno de Raynaud precedeu acompanya a AR em cerca de 10% dos casos (57).

O *eritema palmar*, devido à instabilidade vasomotora, bastante frequente e que se pode encontrar em outras doenças, foi apenas observado por nós em 9% das AR do sexo masculino e em nenhuma das mulheres (1, 57).

A *atrofia da pele*, descrita por alguns autores como transparência da pele, é uma manifestação frequente. Para muitos é mesmo a mais frequente, aparecendo em cerca de 15 a 17% dos doentes (1, 24). Na nossa série 7% dos homens e o dobro das mulheres tinham atrofia cutânea.

As *equimoses fáceis* que encontrámos em 3% dos homens reumatóides devem ter-se ficado a dever à fragilidade vascular induzida pela corticoterapia a que todos estavam submetidos.

A AR grave e o síndrome de Felty acompanham-se habitualmente de *úlceras cutâneas* torpidas das pernas que são manifestações de vasculite cutânea. Estas úlceras ocorreram em 2% dos nossos doentes do sexo masculino e apenas em 1% dos homens observados por Lewis e col. (1, 6).

A *púrpura cutânea palpável* que Lewis e col. também descrevem num homem foi por nós encontrada apenas em uma mulher (6).

Em última análise todas as manifestações cutâneas de que temos falado são devidas a fenómenos de vasculite secundária à AR (57) embora recentemente se tenham descrito diversos anticorpos contra antígenos da pele (antiperinucleares, antikeratina, antifilamentos intermediários do citoesqueleto sobretudo a vimentina) cujo verdadeiro significado patológico e clínico se ignora (1).

No entanto classicamente quando se refere o termo *vasculite reumatóide* significa uma situação patológica de extrema gravidade definida por polineuropatia, infarto, ulceração e gangrena cutâneas digital(ais) ou de membro(s) e isquémia visceral (77, 92). Este quadro é raro, complicando apenas 1% das AR, e parece mais frequente nas AR clássicas, seropositivas, erosivas, nodulares, com largos anos de evolução e medicadas com corticóides (53, 77).

Embora descrita como mais frequente no homem, na nossa casuística fomos encontrá-la em 2 (4%) das doentes do sexo feminino, igual número ao que Lewis e col. descrevem apenas nos homens (6, 53, 77).

O *síndrome de Felty (SF)* é definido pela associação da AR com esplenomegália e neutropénia. Este síndrome complica principalmente as AR clássicas, seropositivas, erosivas, nodulares, com longo tempo de evolução. Embora não esteja completamente estabelecida a prevalência do SF, que parece ser mais frequente no sexo feminino, pensa-se que afecta 1% dos doentes com AR (93).

Respeitando esta prevalência encontrámos um homem entre os 101 estudados que cumpria os critérios para o diagnóstico de SF. Este doente tinha uma AR clássica, seropositiva, erosiva, com vários anos de evolução mas não apresentava nódulos reumatóides.

Lewis e col. na sua série de 107 homens com AR encontraram 8 (7,4%) com SF (6).

As *alterações laboratoriais* na AR são as que aparecem em qualquer doença inflamatória crónica. Embora não existam provas laboratoriais específicas para a AR, exceptuando em parte os factores reumatóides, vários achados laboratoriais podem ajudar o clínico quer no diagnóstico quer no tratamento.

A prevalência da positividade dos *factores reumatóides* foi já anteriormente discutida (ver pág. 90) pelo que nos limitamos a recordar que foram mais vezes positivos nos doentes do sexo feminino (88%) do que nos do sexo masculino (77,2%).

A *anemia* da AR é, a maioria, das vezes moderada com valores de hemoglobina entre os 9 e os 11g/dl, normocítica, normocrómica e hiposiderémica. Esta anemia, de patogenia mal conhecida, está relacionada com a inflamação visto que melhora ou desaparece com o seu controle e é resistente à administração de ferro oral. A anemia que acompanha a AR só muito raramente é hemolítica autoimune ou carencial macrocítica (ácido fólico) ou ferropénica, microcítica e hipocrómica devido a hemorragias digestivas microscópicas provocadas pelos AINE (94, 95).

Um estudo realizado na Dinamarca em doentes com AR detectou em 22,7% das mulheres hemoglobinas inferiores a 10g/dl e em 11,5% dos homens hemoglobinas inferiores a 11g/dl (2).

Na nossa casuística também verificámos uma diferença idêntica entre os dois sexos, que foi significativa ($p=0,003$), mas com percentagens superiores. Assim encontrámos anemia em 25,7% dos homens e 50% das mulheres. O ferro sérico e a capacidade de fixação do ferro não foram estudados de forma consistente pelo que não puderam ser avaliados.

A revisão de Lewis e col. identificou 50% dos doentes, em ambos os sexos, com anemia (6).

Os valores de hemoglobina persistentemente baixos, tal como os da velocidade de sedimentação e da proteína C reactiva elevados, são indicadores de evolução menos favorável da AR (7, 17, 96, 97, 98, 99, 100).

O leucograma é, senão houver intercorrências, habitualmente normal na AR. No entanto vários autores referem que cerca de 25% dos doentes com AR têm contagem de globulos brancos (GB) superiores a $10000/\text{mm}^3$ (57).

A *leucocitose* parece relacionar-se com o início agudo da AR bem como com a maior gravidade de início da doença e das suas exacerbações agudas (101).

A contagem aumentada de GB ocorreu de forma significativamente mais frequente ($p=0,008$) nos homens (34,6%) do que nas mulheres (12%) que estudámos.

É sabido que a prednisona aumenta o número absoluto dos granulócitos maduros mas para realçar ainda mais os resultados que apresentámos, os doentes do sexo feminino foram submetidos a corticoterapia em percentagem significativamente maior ($p=0,04$) do que os do sexo masculino.

A *neutropénia* pode aparecer no contexto do SF ou num quadro de aumento dos imunocomplexos circulantes que episodicamente aparece na AR (93, 102, 103).

O homem em que observámos leucopénia tinha um S. Felty.

A *eosinofilia* que acompanha a AR é ligeira a moderada e correlaciona-se com a existência de vasculite, atingimento visceral, esclerite e nódulos reumatóides (104). Com esta alteração laboratorial também encontrámos apenas um homem.

Em quatro doentes do sexo masculino verificámos a existência de *trombocitose* que em geral apresenta valores médios entre 400000 e 700000/mm³ como acontece em outras doenças inflamatórias crónicas (105).

Alterações das *provas laboratoriais de função hepática* foram encontradas em 9,1% dos homens e 4% das mulheres da nossa série, o que é um valor médio entre as várias publicações que se referem àquelas provas (106, 107). Quando se referem especificamente aos valores alterados da GT estes chegam a verificar-se em 77% dos doentes com AR contra 33% de doentes da mesma idade com osteoartrose (108). A alteração das provas laboratoriais de função hepática não se relaciona com o aumento de volume do fígado (106). Viana Queiroz e col. tiveram oportunidade de verificar que as alterações das provas de função hepática ocorriam predominantemente em doentes com AR e SS 2^{ario} (108a).

A relação positiva entre o *antigénio (Ag) HLA-D_{R4}* e a AR foi pela primeira vez descrita por Stastny em 1978 (109). Estes resultados foram posteriormente confirmados, especialmente na raça branca, por vários autores (110, 111, 112). O Ag D_{R4} foi correlacionado com o maior risco relativo de desenvolver AR e com o curso clínico mais grave desta doença (110, 111, 113, 114, 115). Viana Queiroz e col. encontraram relação positiva estreita entre o Ag D_{R4} e os factores reumatóides IgM o que veio a ser confirmado por Walton e col. (116, 117). Maeda e col. e Viana Queiroz e col. não encontraram relações entre o Ag D_{R4} e as erosões ósseas, os nódulos reumatóides, o síndrome sicca ou a idade de início da AR (110, 116).

O Ag *HLA D_{R4}* correlaciona-se, ao contrário do D_{R4}, negativamente com a frequência da AR, com a sua seropositividade e com o mau prognóstico da doença (110, 112, 118, 119, 120).

Muitos estudos estabeleceram uma relação positiva entre o *Ag HLA D_{R3}* e a toxicidade, fundamentalmente renal, dos doentes com AR aos sais de ouro e à D-penicilamina (121, 122).

A nossa revisão não possui o número suficiente de doentes com determinação do sistema HLA para ser possível tirar conclusões fiáveis.

Uma das características da AR é a destruição, em várias fases, das estruturas articulares e periarticulares. Embora qualquer articulação possa ser afectada as pequenas articulações das mãos e dos pés, os punhos, os joelhos e a coluna cervical são as mais frequentemente atingidas. É portanto evidente que será a este nível que ocorrem as *alterações radiológicas* mais frequentes e mais proeminentes.

A manifestação radiológica mais típica da AR é a erosão óssea (123). A sua leitura pode ser executada em qualquer articulação mas habitualmente utilizam-se os radiogramas das mãos e punhos e, mais raramente, dos pés (123,124). A percentagem de erosões que encontrámos, idêntica para ambos os sexos, está de acordo com algumas séries sendo menor que outras (ver pág. 90) (6).

O *envolvimento da coluna cervical* pode atingir 50% dos doentes com AR, sendo mais comuns as alterações ao nível da articulação atloido-odontoideia (ver pág. 98) (124, 125).

Tendo apenas em conta a subluxação e a luxação da articulação atloido-odontoideia (ver pág. 37) (124, 125).

Tendo apenas em conta a subluxação e a luxação da articulação atloido-odontoideia encontrámos 23% dos homens e 36% das mulheres com estas alterações radiológicas.

Miranda Rosa e col. em extenso trabalho envolvendo mais de 150 doentes com AR correlacionaram as lesões da articulação atloido-odontoideia com a corticoterapia. Efectivamente, nesse trabalho todos os doentes com lesões desta articulação estavam submetidos a terapêutica com esteroides (125a).

A *necrose asséptica da cabeça do fémur* foi observada por nós em 5 doentes sendo 4 do sexo masculino (a sexta necrose asséptica afectou um escafoíde), o que na AR se relaciona habitualmente com a corticoterapia em altas doses (9, 124).

Segundo a maioria dos autores as *articulações sacroiliacas* estão envolvidas num número relativamente insignificante de doentes com AR (124). Foi o que constatámos nesta revisão na qual apenas 2 homens apresentavam alteração daquelas articulações.

A condrocalcinose, a doença óssea de Paget (DOP) e a hiperostose vertebral anquilosante (HVA) surgiram, no que respeita ao sexo masculino, na proporção esperada para a idade e para a população geral pelo que não se podem relacionar com a AR considerando-se, antes de mais, associação de patologias que não são raras. A *condrocalcinose* afecta cerca de 5% da população acima dos 50 anos, pelo que para a nossa população masculina com AR, deste grupo etário, os 2 casos correspondem a uma frequência de 3,3%. A DOP e a HVA têm uma prevalência semelhante (talvez um pouco maior no segundo caso) que anda à roda dos 5% (5 a 10% para a HVA) na população com mais de 65 anos (124, 126).

Os casos isolados que observámos com estas patologias constituem para este grupo etário a prevalência de 4,2%.

A *osteoporose secundária* da AR provocada pela inflamação crónica, pela imobilização relativa ou total e pela corticoterapia é, habitualmente, descrita

O domínio
da dor aguda
está nas suas
mãos

- Quadros agudos da coluna vertebral
- Reumatismo abarticular
- Traumatismos das partes moles
- Pós-operatório

NOVO
BRUFEN 600
Ibuprofen

3 COMPRIMIDOS POR DIA



MANHÃ MEIO-DIA NOITE



The Boots Company PLC
Nottingham
Inglaterra



PARACÉLSIA
indústria farmacêutica SA
Rua Antero de Quental, 639
4201 Porto Codex

Apresentação:

20 comp. 735\$-Est. 588\$-Ut. 147\$

60 comp. 1850\$-Est. 1480\$-Ut. 370\$

CMTD 92\$50-Comp. 80%

Informação adicional disponível sempre que solicitada

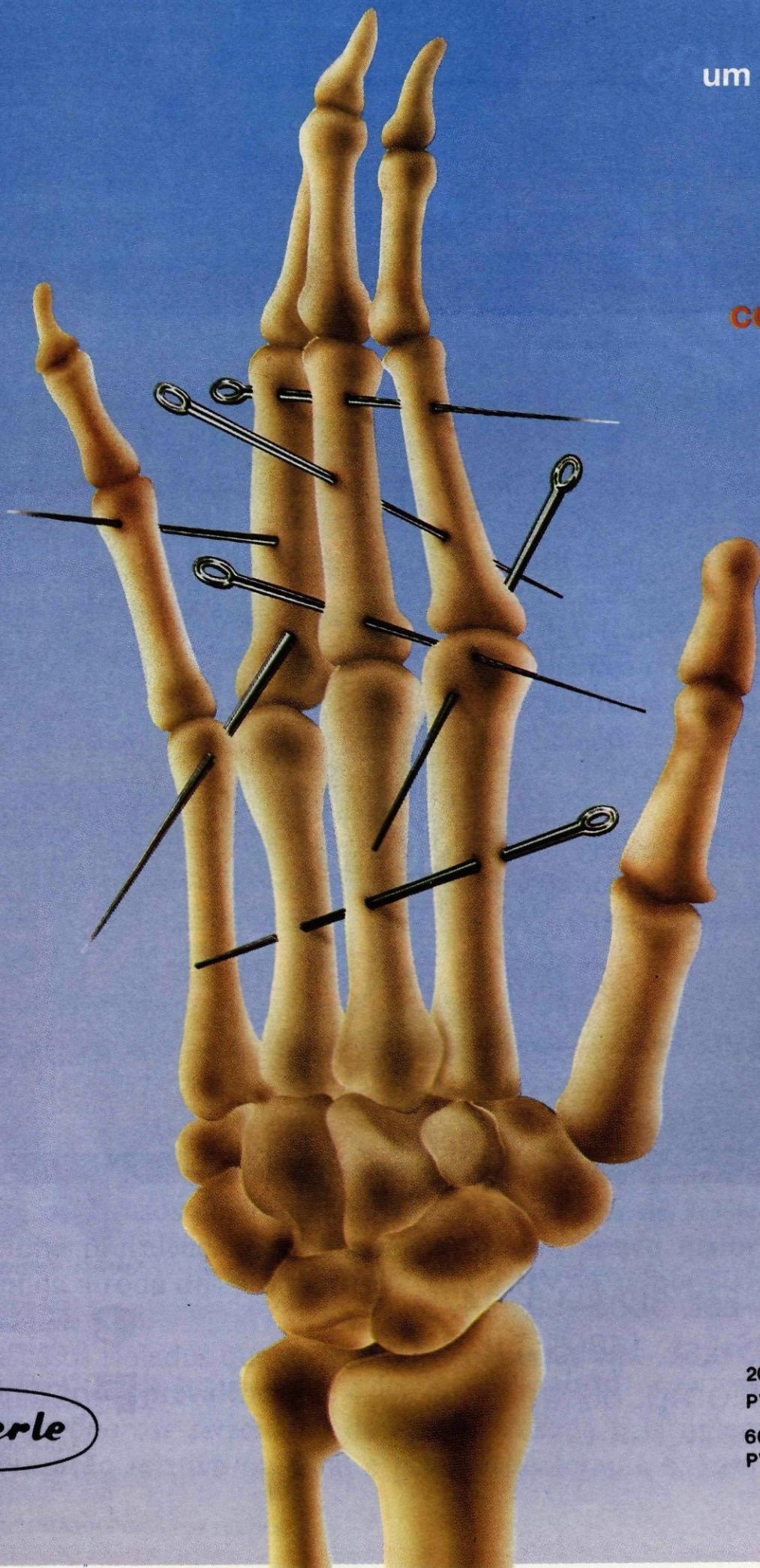
na dor articular aguda

CINOPAL[®]

um anti-inflamatório
diferente

uma formulação
diferente

comp. a 450 mg
2 x dia



Lederle

20 comprimidos
PVP 839\$00 · SNS 168\$00

60 comprimidos
PVP 2.140\$00 · SNS 428\$00

com maior frequência do que o número de casos que encontrámos para ambos os sexos. (57, 124).

A AR não pode ser considerada uma doença benigna tendo em conta não só a qualidade mas também a duração da vida (127). Rasker e Cosh seguiram um grupo de 100 doentes com AR e documentaram uma mortalidade aumentada relacionada directamente com a doença e/ou o seu tratamento (128).

Como a etiologia da AR é desconhecida o *tratamento* tem sido dirigido à supressão não específica da inflamação. Dada a nebulosidade do efeito pretendido, os objectivos terapêuticos específicos devem ser estabelecidos antes de iniciar qualquer terapêutica (129). Estes objectivos são fundamentalmente:

1) alívio dos sintomas; 2) preservação e/ou restauração da função; 3) prevenção das deformações; 4) reversão do atingimento extraarticular (19, 91, 121, 129).

Se o primeiro e até o segundo daqueles objectivos se conseguem cumprir de forma satisfatória os dois últimos iludem a nossa compreensão e as terapêuticas de que dispomos.

O tratamento da AR tem múltiplas facetas (130, 131). Estudámos apenas uma destas facetas que incluiu os *fármacos* utilizados na AR. Os analgésicos simples e os AINE são considerados agentes de primeira linha. A falência destes fármacos requer a utilização dos agentes de segunda e até de terceira linhas. O corticosteroides podem ser introduzidos em praticamente qualquer estadio do tratamento.

Não existe evidência que a administração de mais do que um fármaco de cada grupo terapêutico aumente a sua eficácia, mas o risco dos efeitos secundários é, geralmente, acrescido (129). Em todos os casos é fundamental a monitorização periódica da terapêutica.

Os AINE são um grupo de medicamentos que substitui essencialmente a utilização de altas doses de aspirina como terapêutica inicial devido à sua menor toxicidade, maior tempo de acção e melhor adesão do doente (130).

O grande número de AINE disponíveis reflete a grande incidência das afecções musculoesqueléticas, a ausência do AINE ideal e uma grande variabilidade de resposta individual dos doentes (132).

O seguimento de um grupo de doentes com AR durante 9 anos realizado por Thompson e col. evidenciou uma pequena evolução na utilização dos fármacos (133). Neste trabalho 80% dos doentes recebiam AINE o que constitui uma percentagem inferior à encontrada nos nossos doentes os quais fizeram todos AINE em qualquer data da evolução da doença e, mesmo na última consulta estavam medicados com aqueles fármacos 87% dos homens e 92% das mulheres.

Huskinson e col. sugeriram que a eficácia dos AINE encorajaria os doentes com AR a uma utilização excessiva das articulações acelerando assim a lesão articular. No entanto esta hipótese não foi confirmada e a utilização de novos AINE que possuem fundamentalmente a vantagem da redução dos efeitos acessórios é uma esperança para o controle das dores e da inflamação nos doentes reumatóides (134).

É sempre mais fácil iniciar um *corticoide* do que suspendê-lo num doente com AR. A melhoria imediata que quase sempre acontece dissuade o doente, e

por vezes também o médico, a utilizar um esquema farmacológico melhor tolerado e até mais eficaz (135, 136).

Apesar do seu efeito anti-inflamatório os corticoides não impedem as destruições cartilagíneas e as erosões ósseas. Por este motivo a corticoterapia geral deve ser apenas utilizada quando os AINE associados às terapêuticas locais e a uma terapêutica de fundo não são suficientes para controlar a AR (1).

A avaliação da relação benefício/risco é portanto fundamental dado o desenvolvimento de efeitos nefastos devastadores, como a osteoporose difusa, que ocorrem com o uso de doses elevadas por longos períodos de tempo (129, 137). O conhecimento médico dos perigos da utilização dos corticoides não reduz a necessidade da sua utilização pelo que Bird ao estudar os doentes com AR encontrou, num determinado momento, cerca de 30% sob corticoterapia (138). Encontrámos uma percentagem idêntica (34,7%) de homens com AR a fazer corticoides na última consulta enquanto que a percentagem de mulheres era de cerca do dobro (60%). Durante toda a evolução da doença 55% dos homens e 74% das mulheres tiveram de recorrer aos esteroides. Esta diferença significativa ($p=0,04$) pode ficar a dever-se à maior percentagem de abandonos da terapêutica de fundo e/ou à maior gravidade da doença e/ou à menor aceitação da dor entre as mulheres.

As megadoses de metilprednisolona são úteis na produção da supressão rápida e mantida (pode durar 2 a 3 meses) da AR enquanto outros fármacos não tiveram, ainda, tempo para actuar, e parece relativamente livre de efeitos acessórios em comparação com os corticoides administrados permanentemente (139, 140). Esta forma de administração também pode ser utilizada na vasculite reumatóide, na AR refractária à terapêutica de fundo e no envolvimento extraarticular grave (141).

Os sais de ouro (SO) têm muitas vezes um efeito benéfico nos doentes com AR (142, 143, 144). Existem duas formas de administração, a injectável e a oral. O ensaio de Ward e col. sugere que o ouro injectável tem efeito terapêutico superior à forma oral, tendo por base a redução da VS e o aumento da hemoglobina, mas o abandono devido à toxicidade também foi superior na forma injectável (145).

Devido ao reduzido número de doentes sob ouro oral estudámos apenas os que foram submetidos ao ouro injectável. Em percentagem igual à encontrada por Thompson e col., 55% dos homens e 60% das mulheres do nosso estudo foram submetidos a esta terapêutica na dose habitual utilizada na nossa unidade (1.^a injeção de 25 mg e seguintes de 50 mg/semana; com a melhoria do doente espaçam-se as injeções ou reduz-se a sua dose) (133). A intolerância aos SO injectáveis acontece, segundo a literatura, em percentagem que varia entre os 25% e os 50%, nem sempre ocasionando paragem da terapêutica (1, 121, 129).

Nos nossos doentes a intolerância ocorreu em idêntica percentagem (cerca de 40%) em ambos os sexos. Mas significativamente diferente ($p=0,02$) foi a dose de SO com que ocorreu a intolerância nos doentes do sexo masculino, cerca de três vezes inferior à que se verificou no sexo feminino. Não vislumbramos qualquer motivo que possa justificar esta diferença.

Como está classicamente descrito os efeitos acessórios que encontrámos

apresentam, em ambos os sexos, a percentagem esperada e por ordem decrescente de frequência foram a dermatite, a estomatite e a proteinúria (mais frequente nos doentes portadores de Ag HLA D_{R3}) a que se seguiram, com apenas um doente cada, a diarreia, a toxicidade hepática, os efeitos neurológicos, a púrpura trombocitopénica e a depressão medular (1, 121, 129).

A DPN é muitas vezes, como no caso da nossa unidade, prescrita após o abandono da utilização dos SO injectáveis.

Na nossa revisão as doentes com AR utilizaram a DPN o dobro das vezes dos homens (38% e 20,8% respectivamente).

A resposta clínica e os efeitos adversos do ouro e da DPN no tratamento da AR são similares (146, 147, 148, 149, 150, 151).

Alguns dos seus efeitos acessórios ocasionais graves tais como o lupus eritematoso sistémico, a miastenia gravis (ocorreu num homem da nossa série) e os efeitos hematológicos e musculares fazem alguns médicos recear a sua utilização e torna necessária a monitorização periódica do hemograma e da urina II como no caso da crisoterapia (127, 129, 147).

Alguns destes problemas podem ser evitados iniciando a terapêutica com DPN de forma lenta e cuidadosamente progressiva (152, 153).

A frequência da paragem terapêutica devida aos efeitos acessórios é dependente da dose diária de DPN. Assim se nos doentes submetidos a dose de 300 a 500 mg/dia o abandono atinge os 25% com doses superiores a descontinuidade do tratamento pode alcançar os 60% (121, 129).

Na revisão que realizámos as mulheres (47,4%) foram muito mais intolerantes à DPN do que os homens (28,6%) embora estes, como no caso dos SO injectáveis, tivessem um tempo médio de tratamento (em meses) à data da intolerância, bastante menor (mas não significativamente) que as doentes do sexo feminino.

Como no caso do ouro também a DPN tem como efeitos acessórios mais frequentes a dermatite, a proteinúria e a estomatite (121, 129, 147). A proteinúria, como no caso dos SO injectáveis, atinge sobretudo os doentes portadores do Ag HLA D_{R3} que parece favorecer a nefropatia da DPN tal como o Ag B₈ propicia as suas complicações auto-imunes (121, 122).

Aquelas três acções secundárias foram também as que mais vezes encontramos entre os nossos doentes de ambos os sexos, salientando que a estomatite ocorreu apenas no sexo feminino. Além da miastenia gravis já referida encontramos ainda efeitos acessórios digestivos e hematológicos.

Na série de doentes reumatóides que estudámos 17,8% dos homens e 26% das mulheres foram submetidos a *outras terapêuticas farmacológicas*. Estas foram por ordem decrescente de utilização: os antipalúdicos de síntese (16 doentes); a salazopirina (3 doentes); a azatioprina e o levamisole (2 doentes cada) e a ciclofosfamida e o metotrexato (1 doente cada).

Dos fármacos habitualmente referidos só não utilizámos, nestes doentes, o clorambucil devido ao grande número e gravidade dos seus efeitos acessórios e a ciclosporina visto tratar-se de um fármaco cuja utilização no tratamento da AR é, ainda, experimental (91, 121, 127, 137, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160).

CONCLUSÕES

Nesta revisão clínica, radiológica, laboratorial e terapêutica de 101 homens com AR e da sua comparação com 50 doentes do sexo feminino com a mesma doença, randomizados para a idade e idade de início da AR observaram-se como resultados mais salientes:

- 1) A idade de início da AR (comparada com as 167 mulheres com AR de onde foram seleccionadas as 50 do grupo controlo) foi semelhante nos dois sexos.
- 2) A forma de início (predominantemente poliarticular), o grau de actividade e o estadio funcional foi igual em ambos os sexos.
- 3) Os nódulos reumatóides e as alterações pulmonares, cardíacas, renais e gastrointestinais associadas à AR foram mais frequentes no sexo masculino embora sem significado estatístico.
- 4) As alterações cutâneas e do sistema nervoso (sobretudo o síndrome do túnel cárpico) associadas à AR bem como as formas seropositivas e erosivas da doença apresentaram-se com maior frequência nos doentes do sexo feminino, mas também sem diferença estatística.
- 5) A afecção ocular ($p=0,02$), o síndrome de Sjögren ($p=0,004$) e a anemia ($p=0,003$) foram mais prevalentes nas mulheres com AR.
- 6) Comparativamente os homens evidenciaram maior número de vezes leucocitose ($p=0,008$).
- 7) O recurso à corticoterapia foi menor ($p=0,04$) nos homens do que nas mulheres.
- 8) Os homens apresentaram intolerância aos sais de ouro injectáveis (SO) e à D-penicilamina (DPN) com menor frequência do que as mulheres.
- 9) A dose de SO utilizada até ao aparecimento dos efeitos acessórios foi significativamente menor ($p=0,02$) nos homens do que nas mulheres com AR.
- 10) Para ambos os sexos, e quer para os SO quer para a DPN, os efeitos acessórios foram idênticos sendo a dermatite o mais frequente.

Estes resultados permitem-nos concluir que nesta nossa série:

- a) As características clínicas, radiológicas e laboratoriais da AR são na generalidade idênticas para ambos os sexos.
- b) A frequência e o tipo de intolerância às terapêuticas de fundo (SO e DPN) não depende do sexo ou da idade do doente nem do tipo ou duração da AR.
- c) Ao contrário do que é clássica e habitualmente descrito a AR no homem não apresentou maior gravidade parecendo até, em alguns aspectos, ter uma evolução melhor do que no sexo feminino.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Dr. António Gouveia de Oliveira, Assistente de Biomatemática da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, a preciosa colaboração na análise estatística dos dados.

RESUME

Etant donné la r...
rite rhumatoide...
hommes...
malade...
médicament...
l'âge...
an...
sex...
fem...
santé...
cha...
fréq...
bien que...
ment...
renales et...
grande...
(p...
fém...
l'ab...
d'AT...
la...
infl...
m...
v...
l...
B...
le...
t...
log...
ch...
rhum...
m...
fém...

QUANDO O PROBLEMA É A RESPOSTA IMUNITÁRIA

TIMUNOX[®]

timopentina



REGULA O SISTEMA IMUNITÁRIO

TIMUNOX

timopentina

Propriedades

TIMUNOX contém Timopentina, um pentapeptido sintético com actividade imunomoduladora sobre os linfócitos T, correspondendo aos seguintes aminoácidos:

arginina-lisina-asparagina-valina-tirosina.

TIMUNOX representa a sequência linear correspondente à dos aminoácidos 32-36 da molécula intacta da timopietina. A timopietina é um polipeptídeo isolado do timo constituído por 49 aminoácidos; trata-se de uma hormona pleiotrópica que induz a diferenciação dos protimocitos em timocitos.

TIMUNOX apresenta uma actividade biológica comparável à daquela molécula inteira e representa provavelmente o «sítio activo» da timopietina. TIMUNOX induz a diferenciação e a maturação funcional dos precursores dos linfócitos T e dos linfócitos T imaturos, quer «in vitro» quer «in vivo», através da activação do AMP cíclico. No linfócito maduro TIMUNOX controla a regulação da resposta imunitária através da elevação do nível de GMP cíclico. Observaram-se alterações funcionais nos linfócitos T, 2 horas após a administração de TIMUNOX, permanecendo a indução (especialmente na célula T) ao fim de 5 dias após a administração, por via endovenosa, de uma única dose.

A semi-vida plasmática do TIMUNOX é aproximadamente de 30 segundos. As peptidases hemáticas transformam a Timopentina nos aminoácidos endógenos que a constituem.

Indicações

TIMUNOX, imunomodulador, está indicado no tratamento de:

— remoção cirúrgica do timo ou lesão tímica após radiações;

— défice imunitário primário com ausência ou incompleto desenvolvimento do timo e consequente alteração na maturação dos linfócitos (particularmente linfócitos T tais como: síndrome de Di George, síndrome de Nezeloff, imunodeficiência pura de linfócitos T, ataxia-telangiectasia).

TIMUNOX pode ser usado como coadjuvante na terapêutica da imunodeficiência secundária, na qual esteja demonstrado ou se suspeite de um compromisso de imunidade celular retardada, como:

— infecções crónicas e recorrentes (por exemplo, infecção a herpes labialis ou herpes genitalis), granulomatose, doenças autoimunes (como a artrite reumatóide por exemplo); nestes pacientes a administração de TIMUNOX deverá ser avaliada caso a caso.

TIMUNOX está também indicado na terapêutica adjuvante da estimulação da resposta imunitária em concomitância com a vacinação (por exemplo contra a hepatite B).

Contraindicações, advertências e precauções

— TIMUNOX não deve ser administrado a doentes que tenham demonstrado hipersensibilidade ao produto.

— Porque não existem presentemente dados suficientes, o uso do fármaco na gravidez não é recomendado. Estudos de fertilidade no rato e no coelho não evidenciaram qualquer dano no aparelho reprodutor nem efeitos teratogénicos.

— O fármaco deve ser usado com precaução em doentes com síndrome hereditário de hiper-IgE. Em tais doentes, o tratamento pode provocar o agravamento das lesões eczematosas, um aumento do nível circulante de imunoglobulinas E e do número de eosinófilos.

Interações

Porque o TIMUNOX actua sobre a função do linfócito, fármacos que diminuam ou estimulem a sua actividade deverão ser usados com cautela, se administrados simultaneamente.

Efeitos colaterais

— Observaram-se raros casos de reacção alérgica (prurido, ligeiro rash, eritema intermitente na face e tórax, edema periorbital). Tais fenómenos foram transitórios e desapareceram espontaneamente ou após administração de anti-histamínicos, esteróides ou de uma associação de ambos.

— Observaram-se, por vezes, efeitos secundários no local da injeção, tais como dor, ardor, prurido, lesão eritematosa, e hemorragia, que contudo não obrigam a uma interrupção do tratamento.

— Recomenda-se o controlo periódico do número de leucócitos, pois observaram-se casos raros de leucocitopenia durante o tratamento com TIMUNOX. Nos casos em que se observe granulocitopenia sugere-se a suspensão do tratamento.

Posologia

A posologia e a duração do tratamento deverão ser individualizadas de acordo com a doença e a resposta do paciente.

Recomenda-se o seguinte esquema posológico:

— Imunodeficiência primária

Dose do ataque: 0,5-1,0 mg/kg/dia, via i.m. ou s.c., nas duas primeiras semanas de terapêutica.

Dose de manutenção: 0,5-1,0 mg/kg, via i.m. ou s.c., 2 a 3 vezes por semana.

— **Imunodeficiência secundária** 50mg via s.c. três vezes por semana durante 6 semanas.

— **Doença autoimune** (artrite reumatóide) 50 mg i.v. 3 vezes por semana, durante 3 semanas.

Praticar uma administração intravenosa lenta (50mg diluídos em 10ml da solução fisiológica, administrados durante 10 minutos): Se for aspirado sangue durante a injeção a timopentina pode ser inactivada.

— Terapêutica adjuvante em concomitância com vacinação

50mg s.c., 3 vezes por semana durante 3 semanas; a vacinação deve ser dada no início da 2.ª semana simultaneamente com a 4.ª dose de TIMUNOX.

Por indicação médica o tratamento pode ser prolongado ou repetido.

Apresentação

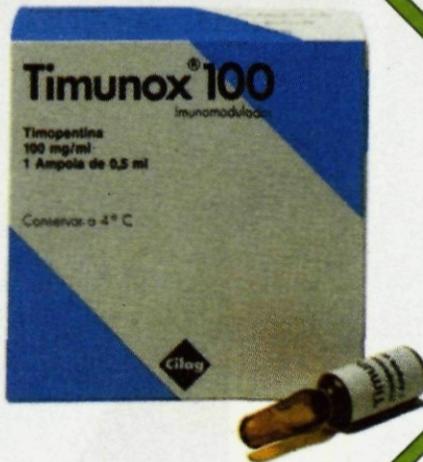
Solução Pronta

Solução injectável estéril disponível nas seguintes apresentações.

TIMUNOX 100 (100mg/ml)

— Embalagem c/ 1 ampola de 0,5ml.

Conservar a 4°C



TIMUNOX - Custo médio do tratamento diário

Indicações	Forma de apresentação	P.V.P.	Custo do tratamento dia	Escudos p/ emb. utente	Escudos p. emb. S.N.S.
Imunodeficiência secundária	Embalagem com 1 ampola de 0,5 ml (100 mg/ml)	12 857\$00	5 510\$14	—	12 857\$00
Doença auto-imune	Embalagem com 1 ampola de 0,5 ml (100 mg/ml)	12 857\$00	5 510\$14	—	12 857\$00
Terapêutica coadjuvante da vacinação	Embalagem com 1 ampola de 0,5 ml (100 mg/ml)	12 857\$00	5 510\$14	—	12 857\$00



CILAG – MEDICAMENTA, S.A.

Av. Marquês de Tomar, 9, 1.º • Tel. 52 67 71/52 67 88 • 1000 LISBOA
Matriculada na Conservatória do Registo Com. de Lisboa sob o n.º 21 072
Capital Social 200 000 000\$00 • N.º Contribuinte 500 189 412

RESUME

Etant donné la rareté des publications sur les caractéristiques de la polyarthrite rhumatoïde chez les individus du sexe masculin, nous avons revu 101 hommes avec une polyarthrite rhumatoïde et les avons aussi comparés à 50 malades du sexe féminin randomisées par âge, âge de début et durée de la maladie. Les malades du sexe masculin avaient un âge moyen de $57,5 \pm 12,3$, l'âge moyen du début de la maladie était de $46 \pm 16,8$ et sa durée de $10,2 \pm 10$ années. Le degré d'activité et l'état fonctionnel étaient identiques chez les deux sexes. Les formes séropositives et érosives étaient plus fréquentes chez les femmes et les nodules rhumatoïdes plus fréquents chez les hommes, bien que sans expression statistique. La forme initiale était pour la plupart des cas et chez les deux sexes, polyarticulaire. Les formes oligoarticulaires étaient plus fréquentes chez le sexe féminin et les monoarticulaires chez le sexe masculin, bien que sans expression statistique. Les hommes présentaient plus fréquemment, mais de façon non significative, des altérations pulmonaires, cardiaques, rénales et gastrointestinales alors que chez les femmes on a constaté une plus grande fréquence d'atteinte cutanée et du système nerveux. L'affection oculaire ($p=0,02$) et le syndrome de Sjögren ($p=0,004$) étaient plus fréquents chez les femmes. La leucocitose était plus fréquente chez les hommes ($p=0,008$) et l'anémie est apparue plus souvent chez les femmes ($p=0,003$). L'utilisation d'AINÉ a été identique chez les deux sexes. La prise de corticoïdes au cours de la maladie a été plus fréquente chez les femmes ($p=0,04$). La prise de sels d'or injectables a été semblable chez les deux sexes. Bien que les hommes aient été moins intolérants que les femmes à la crisothérapie, la dose à laquelle ont été vérifiés des effets indésirables a été significativement inférieure ($p=0,02$) chez les hommes. L'utilisation de la D-penicillamine a été plus fréquente chez les femmes qui ont également présenté un pourcentage plus élevé d'effets indésirables par rapport aux hommes. L'utilisation d'autres thérapeutiques de fond a également été plus fréquente chez le sexe féminin bien que de façon non significative. Cette révision permet de conclure que les caractéristiques cliniques, radiologiques et biologiques de l'arthrite rhumatoïde sont généralement semblables chez les deux sexes et, au contraire de ce qui est habituellement décrit, l'arthrite rhumatoïde chez les hommes ne présente pas une plus grande gravité, semblant même sous certains aspects avoir une évolution plus favorable que chez le sexe féminin.

SUMMARY

Studies concerning the clinical features of Rheumatoid Arthritis (RA) in large series of male patients are rare in literature. We studied 101 men with RA and compared them with 50 women matched for age, age of onset and disease duration. Men had a mean age of 57.5 ± 12.3 years, with a mean age of onset of 46 ± 16.8 years and a mean disease duration of 10.2 ± 10 years. Disease activity and functional capacity were similar in both groups. Seropositive and

erosive forms were more frequent in women and rheumatoid nodules in men. Type of onset was mainly polyarticular in both sexes; oligoarticular onset was more common in females while monoarticular onset was more frequent in males. Pulmonar, cardiac, renal and gastrointestinal involvement was more frequent in men while women showed a greater frequency of cutaneous and nervous system features. Ophthalmologic manifestations ($p=0.02$) and Sjögren's syndrome ($p=0.004$) were significantly more frequent in women. Leukocytosis was more frequent in men ($p=0.008$) and anemia occurred more frequently in women ($p=0.003$). Regarding therapy the use of NSAID's was similar in both sexes and occurred in almost 100% of the patients. Corticotherapy, at any time of the disease, was significantly more frequent in women ($p=0.04$). The use of parenteral gold salts was similar for both sexes and, though men proved to be less intolerant than women, the total dose till the appearance of side effects was significantly lower ($p=0.02$) in men than in women. Penicillamine was used more frequently, and with more side effects, in women than in men. The resource to other slow-acting drugs was also more frequent in females. We concluded that clinical, laboratorial and radiological features of RA are, in general, similar in both sexes and that, contrarily to what is usually described in literature, RA in men did not show, in our serie, greater severity and in some aspects seemed even to be more favorable.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — KAHN M.F. e PELTIER A.P. — *Maladies Systemiques*. 2eme Edition revue et augmentee. Flammarion Medecine — Sciences. Paris, 1985.
- 2 — McCARTY D.J. — *Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology*. 10th Edition. Lea e Febiger. Philadelphia, 1985
- 3 — DEQUEKER J. — Arthritis in Flemish Paintings (1499-1700). *Br. Med. J.* I: 1203-5, 1977
- 4 — DOMAN R.E. — Paleopathologic Evidence of Rheumatoid arthritis. *JAMA*, 246: 1899, 1981
- 5 — STURROCK R.D., SHARMA J.N. E BUCHANAN W.W. — Evidence of Rheumatoid Arthritis in Ancient India. *Arthritis Rheum.* 20: 42-3, 1977
- 6 — LEWIS R.B., SANDERS L.L. E LIPSMEYER E. — Characteristics of Rheumatoid Arthritis in a Male Population. *Journal Rheum.* 7 (4): 559-62, 1980
- 7 — JACOBY R.K., JAYSON M.I.V. E COSH J.A. — Onset, Early Stages and Prognosis of Rheumatoid Arthritis: A Clinical Study of 100 Patients with 11-year Follow-up. *Br. Med. Journal*, 2: 96-1000, 1973
- 8 — KELLEY W.N. e col. — *Textbook of Rheumatology*. and Edition. W. B. Saunders Company. Philadelphia, 1985
- 9 — SCHUMACHER H.R. e col. — *Primer on the Rheumatic Diseases*. 9th Edition. Arthritis Foundation. Atlanta, 1988
- 10 — SWINSCOW T.D.V. — *Statistics at Square One*. 4th Edition. British Medical Association, London, 1978
- 11 — MATHEWS D.E. e FAREWELL V.T. — *Using and Understanding Medical Statistics*. Karger. Basel, 1985
- 12 — TERKELTAUB R. e col. — A Clinical Study of Older Age Rheumatoid Arthritis with Comparison to a Younger Onset Group. *J. Rheumatol.* 10: 418-24, 1983
- 13 — BUSSIERE J.L., EPIFANIE J.L. RISTORI J.M. e col. — La Poliartrite Rhumatoide du Sujet Age (Etude de 95 cas. Comparaison avec une serie temoin). *Rev. Rhum.* 49, 161, 1982

- 14 — HEALEY L.A. — Rheumatoid Arthritis in the Elderly. In, KEAN W.F.. Clinics in Rheuma. Dis. Arthritis in the Elderly. W.B. Saunders Company, London, 1986
- 15 — YOUINOU P., LE GOFF P., MIOSSEC P. e col.. Les Polyarthrites Rhumatoïdes avec Facteurs Rhumatoïdes de Type IgE. Rev. Rhum., 49, 453, 1982
- 16 — CLOT J., SANY J. e CLOT A. Dosage des Facteurs Rhumatoïdes par Néphélométrie Laser. Etude de 1.000 Sérums. Rev. Rhum., 50, 181, 1983
- 17 — VAN DER HEIJOE e col. — Influence of Prognosis Fractures on the Final Outcome in Rheumatoid Arthritis: A Review of the Literature. Sem. Arthritis Rheum. 17 (4): 284-92, 1988
- 18 — RODNAN G.P., McEWEN C., WALLACE S.L. — Primer on the Rheumatic Diseases, 7th edition. JAMA (suppl) 224: 662-805, 1973.
- 19 — SWENSSON B.O. — Management of Early RA — A Symposium Report. Scand. J. Rheum., 17: 307-10, 1988
- 20 — MOORE C.P. e WILLKENS R.F. — The Subcutaneous Nodule: Its Significance in the Diagnosis of Rheumatic Disease. Semin. Arthr. and Rheum., 7, 63, 1977
- 21 — DUTHIE J.J.R. e col. — Course and Prognosis in Rheumatoid Arthritis. A Further Report Ann. Rheum. Dis., 23: 193-202, 1964
- 22 — GORDON D.A., STEIN J.L., BRODER I: The Extraarticular Features of Rheumatoid Arthritis. A Systematic Analysis of 127 Cases. Am. J. Med. 54, 445-52, 1973
- 23 — DAWES P.T. e col. — Prediction of Progressive Joint Damage in Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Gold or D-Penicillamine Therapy. Ann. Rheum. Dis., 45: 945-49, 1986
- 24 — FLEMING A. e col. — Extra-articular Features in Early Rheumatoid Disease. Br. Med. Med. Journal. 1: 1241-3, 1976
- 25 — DUTHIE J.J.R., BROWN P.E., KNOX J.D. E. e col. — Course and Prognosis in Rheumatoid Arthritis. Ann. Rheum. Dis., 16, 411, 1957
- 26 — AMOR B., HERSON D., CHEROT A. e col. — Polyarthrites Rhumatoïdes avec Anticorps Antinucléaires. Etude Prospective sur 50 Cas Personnels. Nouv. Press Med., 132, 168, 1981
- 27 — FLEMING A., CROWN J.M. e CORBETT M. — Early Rheumatoid Disease. I. Onset. Ann. Rheum. Dis., 35: 357-60, 1976
- 28 — BYWATERS, E.G.L. — Symmetrical Joint Involvement. Ann. Rheum. Dis., 34: 376, 1975
- 29 — LUUKKAINEN R., ISOINAKI H. e KAJANDER, A. — Prognostic Value of the Type of Onset of Rheumatoid Arthritis. Ann. Rheu. Dis., 42: 274-75, 1983
- 30 — FLEMING F.C. e col. — Early Rheumatoid Disease, II. Patterns of Joint Involvement. Ann. Rheum. Dis., 35: 361-4, 1976
- 31 — ARNETT F.C. e col. — The American Rheumatism Association 1987. Revised Criteria for the Classification of Rheumatoid Arthritis. Arthritis and Rheumatism, 31 (3): 315-24, 1988
- 32 — FLEMING A., CROWN J. M. e CORBETT M. — Prognostic Value of Early Features in Rheumatic Disease. Br. Med. Journal, 1: 1243-5, 1976
- 33 — WALKER W. C. e WRIGHT V. — Diffuse Interstitial Pulmonary Fibrosis and Rheumatoid Arthritis. Ann. Rheum. Dis. 28: 252-9, 1969
- 34 — LAAKSO M. e col. — Death Certificate and Mortality in Rheumatoid Arthritis. Scand. J. Rheum., 15: 129-33, 1986
- 35 — CRYSTAL R.G. e col. — Idiopathic, Pulmonary Fibrosis: Clinical, Histologic, Radiographic, Physiologic, Scintigraphic, Cytologic, and Biochemical Aspects. Ann. Intern. Med., 85: 769-88, 1976
- 36 — CERVANTES-PEREZ P. e col. — Pulmonary Involvement in Rheumatoid Arthritis. JAMA, 243: 1715-19, 1980
- 37 — GEDDES D.M., WEBLEY M. e EMERSON P.A.: Airways Obstruction in Rheumatoid Arthritis. Ann. Rheum. Dis., 38: 222-5, 1979
- 38 — OXHOLM P. e Col. — Pulmonary Function in Patients with Rheumatoid Arthritis. Scand.J. Rheumatol., II: 109-12, 1982
- 39 — DESHAYES P., MAISSE P., DEGRAEVE J.M. e col. — Exploration Fonctionnelle

- Pulmonaire Systémique au Cours de la Polyarthrite Chronique Rhumatoïde. *Rev. Rhum.*, 39, 725, 1972
- 39a — ESPIRITO SANTO J., COSTA E SILVA M., VIANA QUEIROZ M. e col. — A Função Respiratória na Artrite Reumatoide. *O Médico*, 109: 518-27, 1983
- 40 — LILLINGTON G.A., CARR D.T. e MAYNE J.G. — Rheumatoid Pleurisy with Effusion. *Arch. Intern. Med.*, 128: 764-9, 1971
- 41 — ERAUT D., EVANS J. e CAPLIN M. — Pulmonary Necrobiotic Nodules without Rheumatoid Arthritis. *Br. J. Dis. Chest*, 72: 288-300, 1978
- 42 — HULL S. e MATHEWS J.A. — Pulmonary Necrobiotic Nodules as a Presenting Feature of Rheumatoid Arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 41: 15-20, 1982
- 43 — BENEDEK T.G. — Rheumatoid Pneumoconiosis. Documentation of Onset and Pathogenic Considerations. *Am. J. Med.*, 55: 515-24, 1973
- 44 — BENEDEK T., ZAWADZKI Z.A. e MEDSGER T.A. — Serum Immunoglobulins, Rheumatoid Factor and Pneumoconiosis in Coal Miners with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.*, 19: 731-6, 1976
- 44a — VIANA QUEIROZ M. e GASTÃO LOPES M. — O Coração na Artrite Reumatoide. *Acta Reuma Port.*, X: 75-82, 1985
- 45 — IVESON J.M. e POMERANCE A. — Cardiac Involvement in Rheumatoid Arthritis. *Clin. Rheum. Dis.*, 3, 467, 1977
- 46 — BACON P.A. e GIBSON D.G. — Cardiac Involvement in Rheumatoid Arthritis. An Echocardiographic Study. *Ann. Rheum. Dis.*, 33: 20-4, 1974
- 47 — DAVIS R.F. e ENGLEMAN E.G. — Incidence of Myocardial Infarction in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.*, 17: 527-33, 1974
- 48 — VOYLES W.F., SEARLES R.P. e BANKHURST A.D. — Myocardial Infarction Caused by Rheumatoid Vasculitis. *Arthritis Rheum.*, 23: 850-5, 1980
- 49 — LIEW M. e col. — Successful Valve Replacement for Aortic Incompetence in Rheumatoid Arthritis with Vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.*, 38: 483-4, 1979
- 50 — NEWMAN J.H. e COONEY L.M. Jr. — Cardiac Abnormalities Associated with Rheumatoid Arthritis: Aorta Insufficiency Requiring Valve Replacement. *J. Rheumatol.*, 7: 375-8, 1980
- 51 — PRAKASH R. e col. — Pericardial and Mitral-Valve Involvement in Rheumatoid Arthritis without Cardiac Symptoms. *N. Engl. J. Med.*, 289: 597-600, 1973
- 52 — IVESON J.M.I. e Col. — Aortic Valve Incompetence and Replacement in Rheumatoid Arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 34: 312-20, 1975
- 53 — HART F.D.: Rheumatoid Arthritis: Extra-Articular Manifestations. *Br. Med. J.*: 3: 131-6, 1969
- 54 — FRANCO A.E., LEVINE H. e HALL A.P. — Rheumatoid Pericarditis: Report of Seventeen Cases Diagnosed Clinically. *Ann. Intern. Med.*, 77: 837-44, 1972
- 55 — JOHN J.T. Jr, HOUGH A. e SERGENT J.S. — Pericardial Disease in Rheumatoid Arthritis. *Am. J. Med.*, 66: 385-90, 1979
- 56 — MARSHALL A.J., BROWNLEE W.C. e KEEN G. — Constructive Pericarditis. Pyopericardium and Tamponade with Rheumatoid Arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 38: 387-9, 1979
- 57 — McCARTY D.J. — Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology. 11th Edition. Lea e Febiger, Philadelphia, 1989
- 58 — PALMARES J. e col. — Manifestações Oculares dos Reumatismos Inflamatórios. *Acta Reuma. Port.* XI (2): 94-6, 1986
- 59 — HAZIEMAN B.L. e WATSON P.G.: Ocular Complications of Rheumatoid Arthritis. *Clin. Rheum. Dis.*, 3: 501-26, 1977
- 60 — MELO GOMES J.A. e col. — Manifestações Oculares de Algumas Doenças Reumáticas. *Arq. Reumatol.* VI (II) 393: 427, 1984
- 60a — MELO GOMES J., PEDRO JORGE J., TEIXEIRA DA COSTA J. e col. — As Manifestações Oculares da Artrite Reumatoide do Adulto. *Acta Reuma. Port.* IX: 147-56, 1984

O NÓ JÁ POR SI É DIFÍCIL.



Uma simples tarefa diária, como dar o nó à gravata, representa muitas vezes, para o doente reumático, uma frustração. Podemos, contudo, ajudá-lo a melhorar a sua capacidade funcional diminuída: **Naprosyn® 500mg** proporciona alívio rápido da dor e inflamação aumentando a mobilidade e permitindo tratamentos prolongados sem riscos de acumulação. Por outro lado, a sua excelente tolerância, e posologia simples e cómoda, permitem uma boa aderência do doente à terapêutica.

Naprosyn®

(Naproxen)

CUSTO MÉDIO DO TRATAMENTO

FORMAS DE APRESENTAÇÃO	P.V.P.	CUSTO DO TRATAMENTO DIA	ESCUDOS P/EMBALAGEM UTENTE	ESCUDOS P/EMBALAGEM S.N.S.
Emb. 30 comp./500 mg	1993\$00	132\$87	398\$00	1595\$00
Emb. 60 comp./500 mg	3578\$00	119\$27	715\$00	2863\$00
Emb. 12 sup./500 mg	994\$00	165\$66	198\$00	796\$00
Emb. 12 sup. + 12 comp./500 mg	1883\$00	156\$92	376\$00	1507\$00

Naprosyn® 500mg

(Naproxen)

1 comprimido, 2 x dia,
proporciona uma grande diferença.



Cilag-Medicamenta S.A.

Uma Companhia *Johnson & Johnson*

Av. Marquês de Tomar, 9-1.º a 5.º Andar
1000 Lisboa

Naprosyn® 500mg

(Naproxen)

Cómodo, eficaz e seguro

INDICAÇÕES

- Situações reumáticas: Artrite reumatóide, Osteoartrite, Espondilite anquilosante, Gota aguda.
- Situações músculo-esqueléticas e periarticulares
- Situações cirúrgicas e traumáticas
- Situações ginecológicas: Dismenorreia, Pós-parto, Introdução de DIU.

CONTRA-INDICAÇÕES

Úlcera gastroduodenal activa; hipersensibilidade à substância ou ao ácido acetilsalicílico.

PRECAUÇÕES

O produto deve ser usado com precaução em doentes com história de perturbações gastrintestinais, em doentes com função cardíaca comprometida, nos quais pode surgir um ligeiro edema periférico, e em doentes com diminuição significativa da função renal. O naproxen diminui a adesividade das plaquetas e prolonga o tempo de hemorragia; este efeito deve ser tomado em consideração quando se determinam os tempos de hemorragia em doentes que se encontram a tomar naproxen. Ainda não estão completos os estudos de eficácia e tolerância em crianças com idade inferior a um ano pelo que nestes casos não se deve administrar o naproxen. O produto não deve ser administrado durante a gravidez e lactação.

EFEITOS SECUNDÁRIOS

Ainda que raramente, podem ocorrer perturbações do foro gastrintestinal: náuseas, vómitos, diarreia ou reactivação de úlcera péptica e ainda vertigens, acufenos, cefaleias, sonolência ou insónia.

INTERACÇÕES

O naproxen liga-se fortemente às proteínas do plasma pelo que, doentes que tomem simultaneamente hidantoínas, devem ser cuidadosamente observados e as doses destas ajustadas, se necessário. Deve igualmente administrar-se com cuidado a doentes que estejam a tomar anticoagulantes ou hipoglicémicos.

POSOLOGIA

Na artrite reumatóide, osteoartrite e espondilite anquilosante: 500 mg a 1 g por dia em duas administrações de 12 em 12 horas.

Na gota aguda: 750 mg inicialmente, 500 mg 8 horas depois e seguidamente 250 mg de 8 em 8 horas até a crise ter passado.

Na artrite reumatóide juvenil: 10 mg/kg/dia em duas administrações de 12 em 12 horas.

Nas situações ginecológicas e outras indicações: inicialmente 500 mg, seguidos de 250 mg com intervalos de 6-8 horas, não devendo exceder-se 1250 mg diários.

Naprosyn®

(Naproxen)

CUSTO TRATAMENTO

INDICAÇÕES	FORMAS DE APRESENTAÇÃO	P.V.P.	CUSTO DO TRATAMENTO DIA	ESCUDOS P/ EMBALAGEM UTENTE	ESCUDOS P/ EMBALAGEM S.N.S.
Artrite Reumatóide Juvenil	Emb. 20 comp./250 mg	769\$00	76\$90	153\$00	616\$00
	Emb. 12 sup./250 mg	592\$00	59\$20	118\$00	474\$00
	Emb. 60 comp./250 mg	1949\$00	64\$96	389\$00	1560\$00
Gota Aguda	Emb. 20 comp./250 mg	769\$00	153\$80	153\$00	616\$00
	Emb. 12 sup./250 mg	592\$00	148\$00	118\$00	474\$00
	Emb. 60 comp./250 mg	1949\$00	129\$93	389\$00	1560\$00
Dismenorreia	Emb. 20 comp./250 mg	769\$00	115\$35	153\$00	616\$00
	Emb. 12 sup./250 mg	592\$00	148\$00	118\$00	474\$00
	Emb. 60 comp./250 mg	1949\$00	97\$45	389\$00	1560\$00
Artrite Reumatóide Osteoartrite; Espondilite Anquilosante Outras afecções Reumáticas como: - Músculo-esqueléticas - Periarticulares - Traumáticas	Emb. 30 comp./500 mg	1993\$00	132\$87	398\$00	1595\$00
	Emb. 60 comp./500 mg	3578\$00	119\$27	715\$00	2863\$00
	Emb. 12 sup./500 mg	994\$00	165\$66	198\$00	796\$00
	Emb. 12 sup. + 12 comp./500 mg	1883\$00	156\$92	376\$00	1507\$00



Cilag - Medicamenta S.A.
Uma Companhia Johnson & Johnson
Av. Marquês de Tomar, 9-1.º a 5.º Andar
1000 Lisboa

- 61 — MORROW J. e ISENBERG D. — Autoimmune Rheumatic Disease. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1987
- 62 — JAYSON M.I.V. e JONES D.E.P. — Scleritis and Rheumatoid Arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 30: 343-7, 1971
- 63 — FOSTER S., FORSOT S.L. e WILSON L.A. — Mortality Rate in Rheumatoid Arthritis Patients Developing Necrotising Scleritis or Peripheral Ulcerative Keratitis. *Ophthalmology*, 91: 1253-63, 1984
- 64 — ROONEY P.J. e col. — Thin Sclera: A Clinical Illusion. *Ann. Rheum. Dis.*, 34: 464-5, 1975
- 65 — MURRAY T.G. e col. — Epidemiologic Study of Regular Analgesic Use and End-Stage Renal Disease. *Arch. Intern. Med.*, 143: 1687-93, 1983
- 66 — EMKEY R.D. e MILLS J.D. — Aspirin and Analgesic Nephropaty. *JAMA*, 247: 55-7, 1982
- 67 — PLOTZ P.H. — Analgesic Nephropathy: For This Time and for this Place. *Arch. Intern. Med.* 143: 1676-7, 1983
- 68 — DELAIRE M., KAHN M.F., MOREL-MAROGER L. e col. — Le Rein dans la Polyarthrite Rheumatoide de l'Adulte: Etude Anatomique. *Rev. Rhum.*, 41, 105, 1974
- 69 — SKRIFVARS B. — Immunofluorescence Study of Renal Biopsies in Chronic Rheumatoid Arthritis. *Scand. J. Rheumatol.* 8: 234-40, 1979
- 70 — DAVIS J.A. e col. — Glomerulonephritis in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 22 (9): 1018-23, 1979
- 71 — WHALEY K., WEBB J. — Liver and Kidney Disease in Rheumatoid Arthritis. *Clin. Rheum. Dis.* 3: 527-47, 1977
- 72 — HART F.D. e GOLDING J.R. — Rheumatoid Neuropathy. *Br. Med. J.*, I: 1594-1600, 1960
- 73 — KIM R.C. e COLLINS G.H. — The Neuropathology of Rheumatoid Disease. *Hum. Pathol.*, 12: 5-15, 1981
- 74 — EDMONDS M.E. e col. — Autonomic Neuropathy in Rheumatoid Arthritis. *Br. Med. J.*, 2: 173-5, 1979
- 75 — CHAMBERLAIN M.A. e BRUCKNER F.E. — Rheumatoid Neuropathy: Clinical and Electrophysiological Features. *Ann. Rheum. Dis.*, 29: 609-16, 1970
- 76 — PALLIS C.A. e SCOTT J.T. — Peripheral Neuropathy in Rheumatoid Arthritis. *Br. Med. J.*, I: 1141-47, 1965
- 77 — BRANCO J.C. e col. — Um caso de Artrite Reumatoide com Vasculite Necrosante Grave. *Acta Reuma. Port.* IX (3): 125-34, 1984
- 78 — VEMIREDDI N.K., REDFORD J.B. e POMBEJARA C.N. — Serial Nerve Conduction Studies in Carpal Tunnel Syndrome Secondary to Rheumatoid Arthritis: Preliminary Study. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 60: 393-6, 1979
- 79 — FERNANDES L., GOODWILL C.J. e SRIVATSA S.R. — Synovial Rupture of Rheumatoid Elbow Causing Radial Nerve Compression. *Br. Med. J.*, 2: 17-18, 1979
- 80 — GRABOIS M., PUENTES J. e LIDSKY M. — Tarsal Tunnel Syndrome in Rheumatoid Arthritis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 62: 401-3, 1981
- 81 — LLOYD K. e AGARWAL A. — Tarsal-Tunnel Syndrome. A Presenting Feature of Rheumatoid Arthritis. *Br. Med. j.*, 3: 32, 1970
- 82 — BLAND J.H. e col. — Rheumatoid Arthritis of the Cervical Spine. *Arch. Intern. Med.*, 112: 892-3, 1963
- 83 — CONLON P.W., ISDALE I.C. e ROSE B.S. — Rheumatoid Arthritis of the Cervical Spine: An Analysis of 333 Cases. *Ann. Rheum. Dis.* 25: 120-6, 1966
- 84 — BLAND J.H. — Rheumatoid Arthritis of the Cervical Spine. *J. Rheum.*, 1: 319-42, 1974
- 85 — MATTHEWS J.A. — Atlanto-Axial Subluxation in Rheumatoid Arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 28: 260-6, 1969
- 86 — WEBB F.W.S., HICKMAN J.A. e BREW D St. J. — Death from Vertebral Artery Thrombosis in Rheumatoid Arthritis. *Br. Med. J.*, 2: 537-8, 1968
- 87 — WHALEY K. e DICK W.C. — Fatal Subaxial Dislocation of Cervical Spine in Rheumatoid Arthritis. *Br. Med. J.* — 2: 31, 1968

- 88 — WILLOUGHBY J.M.T. e col. — Smoking and Peptic Ulcer in Rheumatoid Arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 4: 31-5, 1986
- 89 — SCOTT J.T. — Copeman's Textbook of the Rheumatic diseases. 6th Edition. Churchill Livingstone. Edinburgh, 1986
- 90 — SCOTT D.G.E., BACON P.A. e TRIBE C.R. — Systemic Rheumatoid Vasculitis: A Clinical and Laboratory Study of 50 cases. *Medicine (Baltimore)*, 60: 288-97, 1981
- 91 — SCOTT D.L. e col. — What Should We Hope to Achieve When Treating Rheumatoid Arthritis? *Ann. Rheum. Dis*, 48: 256-61, 1989
- 92 — EDMONDS J. e HUGHES G. — Lecture Notes on Rheumatology. Blackwell Scientific Publications. Oxford, 1985
- 93 — FIGUEIREDO G. e col. — Síndrome de Felty. *Acta Reuma. Port.*, XII (1): 49-64, 1987
- 94 — BENNETT R.M. — Haematological Changes in Rheumatoid Disease. *Clin. Rheum. Dis.*, 3, 433, 1987
- 95 — DRESCH C., NAJEAN Y., BAUCHER J. e col. — Anomalies Hematologiques des Polyarthrites Chroniques Evolutives. *Exploration Isotopique. Nouv. Press Med.*, 1, 163, 1972
- 96 — JACOBY R.K., JAYSON M.I.V., COSH J.A. — Onset, Early Stages, and Prognosis of Rheumatoid Arthritis: A Clinical Study of 100 Patients with 11-Year Follow-Up. *Br. Med. J.* 2: 96-100, 1973
- 97 — FLEMING A., CROWN J.M, CORBETT M. — Prognostic Value of Early Features in Rheumatoid Disease. *Br. Med. J.* 1: 1243-5, 1976
- 98 — AMOS R.S., CONSTABLE T.J., CROCKSON R.A. e col. — Rheumatoid Arthritis: Relation of Serum C-Reactive Protein and Erythrocyte Sedimentation Rates to Radiographic Changes. *Br. Med. J.* 1: 195-7, 1977
- 99 — SJOBLUM K.G., SAXNE T., PETTERSSON H. e col. — Factors Related to the Progression of Joint Destruction in Rheumatoid Arthritis. *Scand. J. Rheumatol.* 13: 21-7, 1984
- 100 — SCOTT D.L., GRINDULIS J.A., STRUTHERS G.R. e col. — Progression of Radiological Changes in Rheumatoid Arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 43: 8-17, 1984
- 101 — KOMATSUBARA Y. e col. — Multi-Variete Analysis of Serum Protein Rheumatoid Arthritis. *Scand. J. Rheumatol.*, 5: 97-102, 1976
- 102 — BUCKNALL R.C. e col. — Neutropenia in Rheumatoid Arthritis: Studies on Possible Contributing Factors. *Ann. Rheum. Dis.*, 41: 242-7, 1982
- 103 — HURD E.R. e CHEATUM D.E. — Decreased Spleen Size and Increased Neutrophils in Patients with Felty Syndrome. Effects of Gold Sodium Thiomalate Therapy. *JAMA*, 235: 2215-17, 1976
- 104 — WINCHESTER, R.J. e col. — Observations on the Eosinophilia of Certain Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.*, 14: 650-65, 1971
- 105 — SMITH A.F. e CASTOR C.W. — Connective Tissue Activation. XII. Platelet Abnormalities in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J. Rheumatol.*, 5: 177-83, 1978
- 106 — TIGER L.H. e col. — Liver Enlargement Demonstrated by Scintigraphy in Rheumatoid Arthritis. *J. Rheumatol.*, 3: 15-20, 1976
- 107 — WHALEY K. e col. — Liver Disease in Sjogren's Syndrome and Rheumatoid Arthritis. *Lancet*, 1: 861-3, 1970
- 108 — LOWE J.R. e col. — Gamma Glutamyl Transpeptidase Levels in Arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 37: 428-31, 1978
- 108a — VIANA QUEIROZ M. — Estudo da Função Hepática em Doentes com Artrite Reumatoide. *Arq. Reumatol.* 5: 243-54, 1983
- 109 — STASTNY P. — Association of the B-Cell Alloantigen DRw4 with Rheumatoid Arthritis. *New Engl. J. Med.* 298, 869, 1978
- 110 — MAEDA H., JUJI T., MITSUI H. e col. — HLA DR4 and Rheumatoid Arthritis in Japanese People. *Ann. Rheum. Dis.* 40: 299-302, 1981
- 111 — DEQUECKER J., Van WANGHE P., VEREDICKT W. — A Systematic survey of HLA-A, B, C. and Antigens and Drugs Toxicity in Rheumatoid Arthritis. *J. Rheumatol.* 11: 282-6, 1984

- 112 — PANAYI G.S., GRIFFIN A.J., WOOLEY P.H. e col. — Genetic Predisposition to Gold and D-Penicillamine Toxicity. *Arthritis Rheum.* 22: 645, 1979
- 113 — PERRIER P., RAFLOUX C., THOMAS Ph. e col. — HLA Antigens and Toxic Reactions to Sodium Aurothiopropanol Sulphonate and D-Penicillamine in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 44: 621-4, 1985
- 114 — de JONGH B.M., Van ROMUNDE L.K.J., VALKENBURG H.A. e col. — Epidemiological Study of HLA and GM in Rheumatoid Arthritis and Related Symptoms in an Open Dutch Population. *Ann. Rheum. Dis.* 43: 613-9, 1984
- 115 — YOUNG A., JARAQUEMADA D., AWAD J. e col. — Association of HLA-DR4/Dw4 and DR2/Dw2 with Radiologic Changes in a Prospective Study of Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 27: 20-5, 1984
- 116 — QUEIROZ M.V., SANCHO M.R.H., CAETANO J.M.: HLA-DR4 Antigen and IgM Rheumatoid Factors. *J. Rheumatol.* 9: 370-3, 1982
- 117 — WALTON K., DYER P.A., GRENNAN D.M. e col. — Clinical Features, Autoantibodies and HLA-DR Antigens in Rheumatoid Arthritis. *J. Rheumatol.* 12: 223-6, 1985
- 118 — ROITT I.M., BROSTOFF J., MALE D. — Immunology. London, Gower Medical, 23-4, 1985
- 119 — PANAYI G.S., WOOLEY P., BATCHELOR F.R. — Genetic Basis of Rheumatoid Disease: HLA Antigens, Disease Manifestations, and Toxic Reactions to Drugs. *Br. Med. J.* 2: 1326-28, 1978
- 120 — BARGER B.O., ACTON R.T., KOOPMAN W.J. e col. — DR Antigens and Gold Toxicity in White Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis Rheum.* 27: 601-5, 1984
- 121 — BROU M.H. e col. — An Approach to the Therapeutic Strategy in Rheumatoid Arthritis. In, Clercq H. e col., European Symposium on Clinical Pharmacy, Progress in Clinical Pharmacy II, Cambridge University Press, Cambridge, 1983
- 122 — STEIN H.B., REUDY J., ATKINS C.J. e col. — Penicillamine Compared to Previous Chrysotherapy in Rheumatoid Arthritis. *J. Rheumatol.*, 10, 319, 1983
- 123 — BROOK A. e CORBETT M. — Radiographic Changes in Early Rheumatoid Disease. *Ann. Rheum. Dis.*, 36, 71, 1977
- 124 — FORRESTER D.M. e BROWN J.C. — The Radiology of Joint Disease. 3th Edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1987
- 125 — COWLON P.W., ISDALE I.C. e ROSE B.S. — Rheumatoid Arthritis of the Cervical Spine. An Analysis of 333 Cases. *Ann. Rheum. Dis.*, 25: 120-6, 1966
- 125a — MIRANDA ROSA C., RODRIGUES M. e VIANA QUEIROZ M. — Estudo da Articulação Atlóido-Odontoideia em 160 Doentes com Artrite Reumatóide do Adulto. *Acta Reuma. Port.*, XI, 197-203, 1986
- 126 — BRANCO J.C. e col. — Doença Óssea de Paget. Revisão de 30 Casos Clínicos. *Acta Reuma. Port.*, XII (3): 135-65, 1987
- 127 — WILKENS R.F. — New Perspectives of Secondary and Tertiary Therapy for Rheumatoid Arthritis. *Drugs.* 37: 739-54, 1989
- 128 — RASKER J.J., COSH J.A. — Cause and Age at Death in a Prospective Study of 100 Patients with Rheumatoid Arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 40: 115-120, 1981
- 129 — WOLFE C.S. e HUGHES G.R.V. — The Optimum Management of Arthropathies. *Drugs.* 36: 370-81, 1988
- 130 — Current Management of Rheumatoid Arthritis (sous la Direction de C. M. Pearson, W.C. Dick): *Clín. Rheum. Dis.*, I, 215, 1975
- 131 — NACARRO A.H. — Physical Therapy in the Management of Rheumatoid Arthritis. *Clinical Rheumatology* 1: 125-30, 1983
- 123 — SIMON L.S., MILLS J.A. — Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, Part I. *New Engl. J. Med.* 302: 1179-88, 1980
- 133 — THOMPSON P.W., KIRWAN J.R., BARNES C.G. — Practical Results of Treatment with Disease Modifying Anti-Rheumatoid Drugs. *British Journal of Rheumatology* 24: 167-75, 1985
- 134 — HUSKISSON E.C., DOYLE D.V., LANHAM J.G. — Drug Treatment of Osteoarthritis. *Clinics in Rheumatic Diseases* 11: 421-31, 1985

- 135 — GLASS, D. e col. — Possible Unnecessary Prolongation of Corticosteroid Therapy in Rheumatoid Arthritis. *Lancet*, 2: 334-7, 1971
- 136 — BYRON M.A., KIRWAN J.R. — Corticosteroids in Rheumatoid Arthritis: Is a Trial of Their Disease-Modifying Potential Feasible? *Annals of the Rheumatic Diseases* 46: 171-8, 1986
- 137 — ARNOLD M., SCHRIEBER L. e BROOKS P. — Immunosuppressive Drugs and Corticosteroids in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Drugs*, 36: 340-63, 1988
- 138 — BIRD H. — The Role of Steroid in the Treatment of Arthritis: Conference Report. *Annals of the Rheumatic Diseases* 44: 642-3, 1985
- 139 — NEUMANN V., HOPKINS R., DIXON J. e col. — Combination Therapy with Pulsed Methylprednisolone in Rheumatoid Arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 44: 747-57, 1985
- 140 — MENKES C.J., BRANDELY M., CARTER J. e col. — Polyarthrite Rhumatoïde. Traitement des poussées par Assaut Cortisonique. *Presse med.*, 12, 2186, 1983
- 141 — SCOTT D.G.I., BACON P.A. — Intravenous Cyclophosphamide plus Methylprednisolone in the Treatment of Systemic Rheumatoid Vasculitis. *American Journal of Medicine* 76: 77-85, 1984
- 142 — SIGLER J.W., BLUHM G.B., DUNCAN H. e col. — Gold Salts in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Double-Blind Study. *Annals of Internal Medicine* 80: 21-26, 1974
- 143 — Cooperating Clinics Committee of the American Rheumatism Association. A Controlled Trial of Gold Salt Therapy in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 16: 353-8, 1973
- 144 — Research Sub-Committee of the Empire Rheumatism Council. Gold Therapy in Rheumatoid Arthritis: Final Report of a Diseases 20: 315-34, 1961
- 145 — WARD J.R., WILLIAMS H.J., EGGER M.J. e col. — Comparison of Auranofin, Gold Sodium Thiomalate, and Placebo in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 26: 1303-15, 1983
- 146 — CAMUS J.P., CROUZET J., PRIER A. e col. — Cent Cas de Polyarthrite Rhumatoïde Commune Traitée par la D-Penicillamine. *Ann. Med. Intern.* 125, 1, 1974
- 147 — MOWAT A.G. e HUSKISSON E.C. — D-Penicillamine in Rheumatoid Arthritis. *Ann. Intern. med.*, 76, 573, 1972
- 148 — CLERC D., SALLIERE D., BISSON M. e col. — Pharmacologie et Mode d'Action de la D-Penicillamine dans la Polyarthrite Rhumatoïde. *Rev. Rhum.*, 50, 457, 1983
- 149 — BUNCH T.W., O'DUFFY J.D., TOMPKINS R.B. e col. — Controlled Trial of Hydroxichloroquine and D-Penicillamine Singly and in Combination in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 27: 267-76, 1984
- 150 — HOCHBERG M.C. — Auranofin and D-Penicillamine in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Annals of Internal Medicine* 105: 528-35, 1986
- 151 — PAULUS H.E., WILLIAMS H.J., WARD J.R. e col. — Azathioprine Versus D-Penicillamine in Rheumatoid Arthritis Patients who Have Been Treated Successfully with Gold. *Arthritis and Rheumatism* 27: 721-7, 1984
- 152 — CAMUS J.P., PRIER A. e KOEGER A.C. — Traitement par la D-Penicillamine d'Une Polyarthrite Rhumatoïde. *Rev. Prat. (Paris)*, 34, 445, 1984
- 153 — JAFFE I.A. — D-Penicillamine. *Bulletin of the Rheumatic Diseases* 28: 948-52, 1978
- 154 — Cooperating Clinics Committee of the American Rheumatism Association: A Controlled Trial of Cyclophosphamide in Rheumatoid Arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 283: 883-9, 1970
- 155 — SIGLER J.W. e col. — Gold Salts in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. A Double-Blind Study. *Ann. Intern. Med.*, 80: 21-6, 1974
- 156 — STEINSSON K., WEINSTEIN A., KORN K. e col. — Low Dose Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. *J. Rheumatol.*, 9, 860, 1982
- 157 — PRIER A., SOBEL A., MERLET CL. e col. — Le Traitement des Formes Graves et Malignes de Polyarthrite Rhumatoïde par les Echanges Plasmatiques. *Ann. Med. Int.* 133, 169, 1983
- 158 — ROUX H., GABORIT P., BONNEFOY-CUDRAZ M. e col. — Echanges Plasmatiques

DONOREST[®]

(fentiazac)

NA ARTROSE

eficácia
tolerância
baixo custo

DONOREST
(fentiazac)

EMBALAGENS (DOSAGENS)	UTENTE	ESTADO	P.V.P.	CUSTO DIÁRIO*
20 drageias (200 mg)	107\$	429\$	536\$	54\$
60 drageias (200 mg)	268\$	1 075\$	1 343\$	45\$
12 supositórios (200 mg)	72\$	291\$	363\$	61\$

* na base de 2 tomas/dia

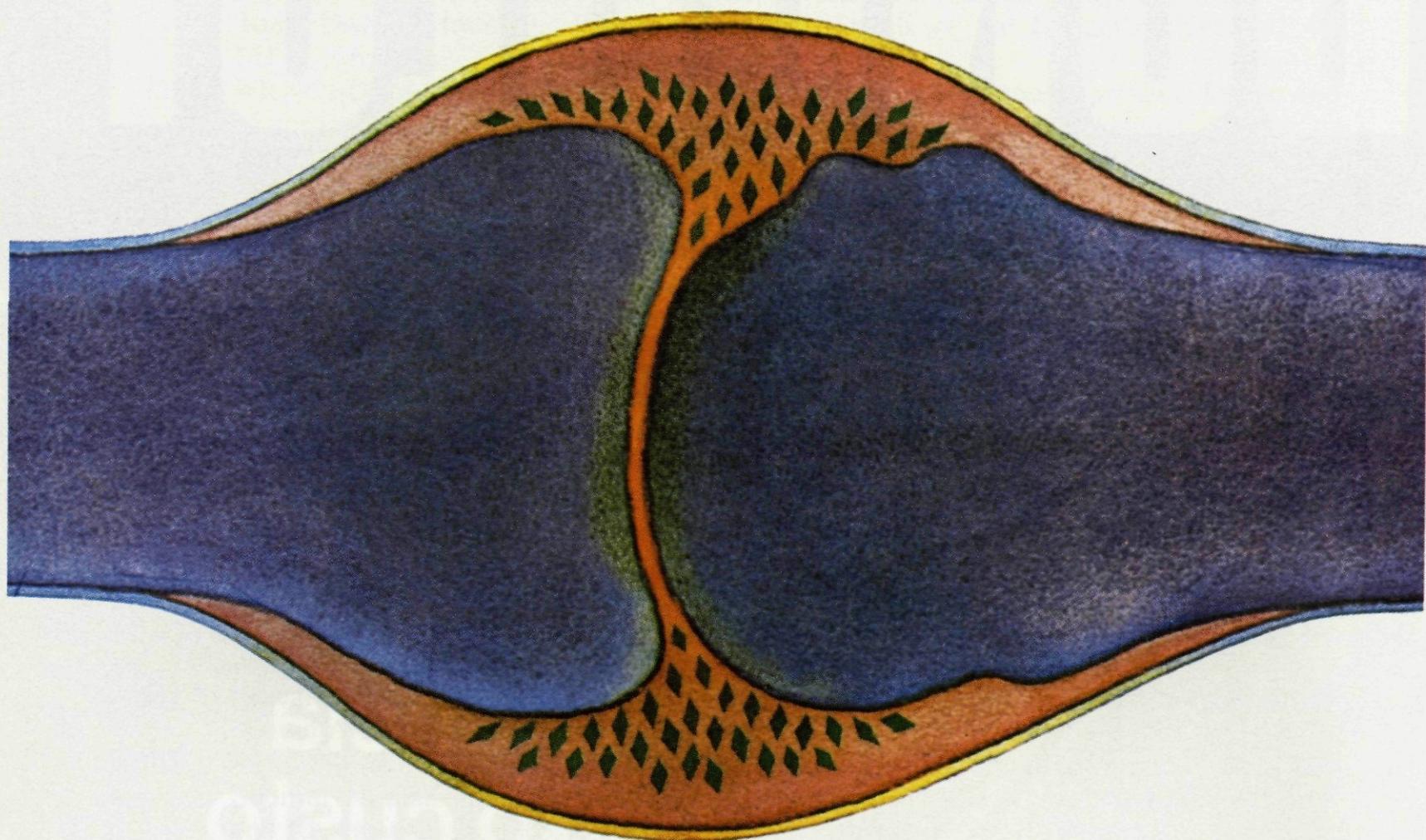
Constituem contra-indicações a hipersensibilidade e a utilização por doentes em que o ácido acetilsalicílico e outros anti-inflamatórios não esteróides induziram síndromas de asma, rinite, urticária, angioedema ou broncoespasmo. Os supositórios devem aplicar-se com extrema precaução em doentes com afecções ano-rectais dolorosas, inflamatórias ou irritativas. Recomenda-se a execução de testes da função hepática em doentes submetidos a tratamento intermitente durante longos períodos de tempo. A utilização em doentes com úlcera péptica em actividade não está por rotina recomendada. Deve usar-se com precaução em doentes idosos ou com história de doença ulcerosa péptica, perturbações da coagulação intrínseca ou submetidos a terapêutica anticoagulante. Os efeitos adversos mais frequentemente observados são os de natureza gastrointestinal. Informação detalhada será fornecida à Classe Médica a pedido.

Wyeth

INSTITUTO PASTEUR DE LISBOA

Conserv. Reg. Com. Lisboa n.º 18205 - Capital Social: 545.000.000 - P. Colectiva n.º 500 140006
Av. Marechal Gomes da Costa, lote 9 - 1899 Lisboa Codex - Tel. 859 20 61

ARTRITE GOTOSA A AMEAÇA SILENCIOSA



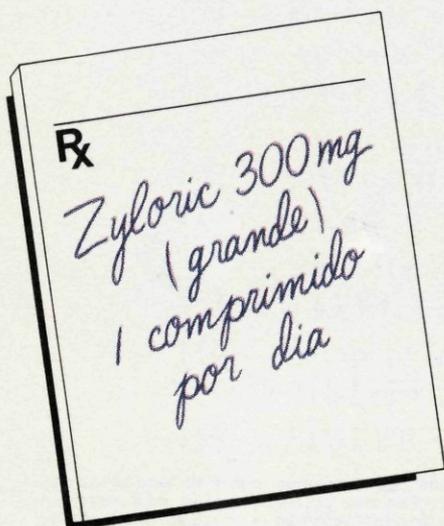
Zyloric® 300 alopurinol

Reduz os riscos

da artrite gotosa quando

precocemente administrado

- **Zyloric** baixa os níveis de ácido úrico no sangue e na urina
- **Zyloric** aumenta a mobilidade articular
- **Zyloric** tem um perfil geral favorável de efeitos secundários como confirmado pelo programa colaborativo de vigilância de drogas de Boston.



Informações adicionais a pedido



LABORATÓRIOS WELLCOME DE PORTUGAL, LDA.
Soc. p/quotas — C.R.C.Lx. n.º 38.598 — C. Social 100.000 contos
Rua Visconde de Seabra, 4, e 4 A — 1700 LISBOA
Rua Aires de Ornelas, 16, 1.º-C — 4000 PORTO

Apresentações	Comp.	P.V.P.	Estado	Utente	C.M.T.D.
20 comprimidos	80%	520\$00	416\$00	104\$00	26\$00
60 comprimidos	80%	1.325\$00	1.060\$00	265\$00	22\$00

- et Polyarthrites Rhumatoide avec Vascularite. A Propos de Six Observations. *Rev. Rhum.* 50, 105, 1983
- 159 — DOUGADOS M., AWADA H., AMOR B. — Cyclosporin in Rheumatoid Arthritis: A Double Blind Placebo Controlled Trial in 52 Patients. *Clinical and Experimental Rheumatology* 5 (Suppl. 2): 124, 1987
- 160 — PULLAR T., HUNTER J.A. e CAPELL H.A. — Sulphasalazine in Rheumatoid Arthritis: A Double Blind Comparison of Sulphasalazine with Placebo and Sodium Aurothiomalate. *Brit. Med., J.*, 287, 1102, 1983

CASO CLÍNICO

OSTEOMALÁCIA SECUNDÁRIA A DOENÇA CELÍACA DO ADULTO

RUI LEITÃO*, LUIS GAIÃO*, CANAS DA SILVA**, MELO GOMES*** e M. VIANA QUEIROZ****

ASSP, sexo feminino, de 42 anos, assistente de consultório, começa em Janeiro de 1989 a referir mialgias e diminuição da força muscular proximal das coxas, de agravamento progressivo. Concomitantemente surgem dores ósseas referidas à coluna lombar e bacia. A gravidade crescente destas queixas levou a uma progressiva dificuldade para a marcha a qual, à altura da sua observação, se fazia apenas com apoio.

É observada na Consulta de Reumatologia do Hospital de Santa Maria onde é requisitado radiograma da bacia, o qual ao mostrar zonas de Looser-Milkman nos ramos ísquio-púbico e ilíaco esquerdos (Fig 1) o que motivou o seu internamento no Núcleo de Reumatologia com o diagnóstico de osteomalácia, para esclarecimento etiológico.

Tratava-se de uma doente que frequentava regularmente a praia durante o Verão e que negava antecedentes familiares de doença óssea metabólica ou ingestão de drogas, nomeadamente anticonvulsivantes e anti-ácidos ou ainda patologia presente ou passada dos foros nefrológicos ou gastroenterológicos, bem como quaisquer outras queixas de órgão ou aparelho. Não havia história de consumo de bebidas alcoólicas e a sua dieta considerada adequada, em quantidade e qualidade, para a idade, sexo e actividade física desenvolvida.

*Internos do Internato complementar de Reumatologia do H.S.Maria

**Interno do internato complementar de Reumatologia do H.S.Maria com o grau de assistente hospitalar

***Capitão Médico do Exército Português.

****Chefe de Serviço de Reumatologia do H.S.Maria. Professor de Reumatologia da Faculdade de Medicina de Lisboa.

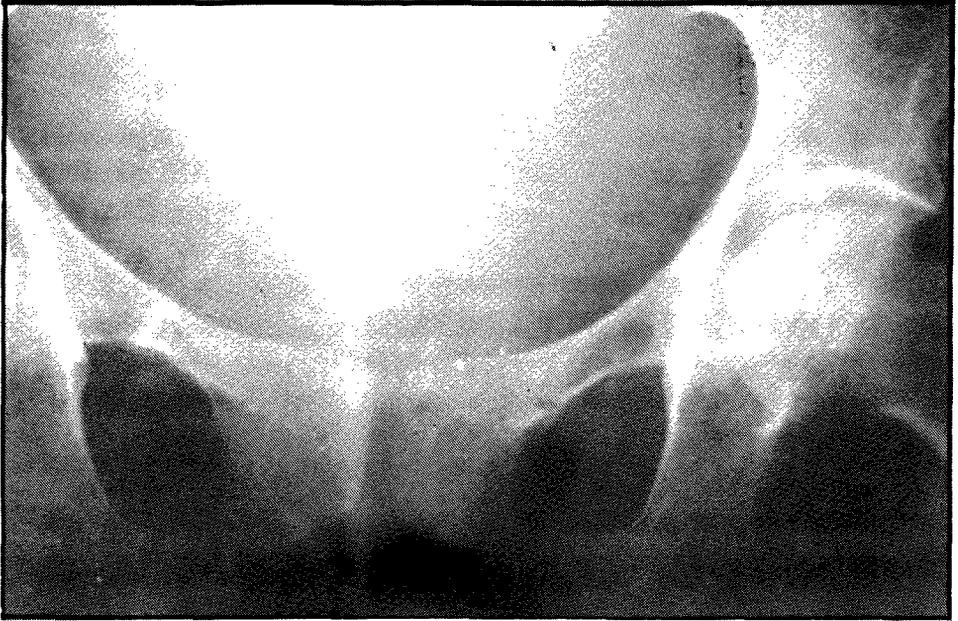


Fig. 1 — Radiograma da bacia mostrando zonas de looser-milkman nos ramos isquio-púbico e isquio-ischial esquerdos

Nos seus antecedentes pessoais havia de relevante uma história de anemia detectada aos 18 anos, que motivara dois internamentos no HSM, de 1 ano e 2 meses respectivamente, para esclarecimento diagnóstico não se tendo conseguido apurar, no entanto, a respectiva etiologia, tendo alta medicada com ferro e polivitamínicos.

Passou a fazer como terapêutica de suporte, uma transfusão sanguínea anual a qual lhe permitiria manter valores de hemoglobina compatíveis com uma vida perfeitamente normal até ao início da doença actual.

À observação, tratava-se de uma doente de baixa estatura (1,45m), pesando 40kg, que deixava uma impressão de magreza generalizada. A marcha apesar de era possível com apoio e fazia-se arrastando os pés, devido às violentas mialgias que despertava ao nível da face anterior das coxas. Havia uma ligeira atrofia dos músculos da face ântero-interna das coxas, acompanhada por discreta diminuição da força muscular da mesma região, particularmente nos movimentos de abdução, adução, flexão e extensão, sendo a pressão das massas musculares referidas, muito dolorosas. Também a pressão digital das apófises espinhosas de praticamente todas as vértebras e das eminências ósseas da zona da bacia, era muito dolorosa. As mucosas e conjuntivas oculares estavam descoradas, a auscultação cardíaco-pulmonar era normal e a palpação abdominal era indolor em todos os quadrantes e não evidenciava organomegalias ou massas anormais. TA:120/70mm Hg, pulso: 72/m, amplo, ritmico e cheio.

Laboratorialmente, constatava-se a existência de uma anemia microcítica hipocrómica (Hb:9.3g/dl, VGM:69, HGM:20.8, CHGM:29.5), com ferro sérico no limite inferior do normal (76) e transferrina normal (281). Havia

uma marcada elevação da fosfatase alcalina (321u/l para um máximo do normal de) com cálcio e fósforo séricos baixos (7,5mg/dl e 2,7mg/dl, respectivamente). A calciúria e a fosfatúria de 24 horas eram também baixas (1,1 mg e 517mg, respectivamente). Os restantes exames laboratoriais eram normais: leucograma 8800 leucócitos/mm³ com 80% neutrófilos, 2% eosinófilos, 12% linfócitos e 6% monócitos, 350 000 plaquetas/mm³, velocidade de sedimentação de 10mm na 1ª hora, taxa de protrombina:80%, glicemia: 100mg/dl, ureia: 22mg/dl, creatinina: 0,5mg/dl, ácido úrico:3,1 mg/dl, sódio: 140mEq/l, potássio: 4,3mEq/l, cloro: 110mEq/l, reserva alcalina: 21,8 mEq/l, TGO: 25U/l, TGP: 15U/l, GT: 10U/l, proteínas totais: 6,9g/dl (albumina+A₁:4,5g;A₂:0,5g;B:0,7g;C:1,04g), colesterol total: 139mg/dl, triglicéridos: 133mg/dl, LDH: 296U/l, CPK: 56U/l, gasimetria arterial: normal, urina II: normal. A doente tinha os seguintes antigénios de histocompatibilidade: A₁, A₃, B₈ e B₁₂ e uma pesquisa de autoanticorpos apenas detectou um anticorpo anti-reticulina fortemente positivo, tendo sido as pesquisas de factores reumatóides, anti-corpos anti-nucleares e anti-corpos anti-DNA, negativas.

O electromiograma do quadricípete foi normal e a biópsia óssea da crista ilíaca mostrou um espessamento trabecular à custa da faixa de osteoide, compatível com o diagnóstico de osteomalácia.

A pesquisa de sangue oculto nas fezes, em três dias, foi negativa, o teste de Coombs, o teste de Ham e a pesquisa de hemossiderinúria, foram negativos, a electroforese da hemoglobina foi normal e o mielograma com coloração de Perls apresentou uma diminuição dos depósitos de hemossiderina.

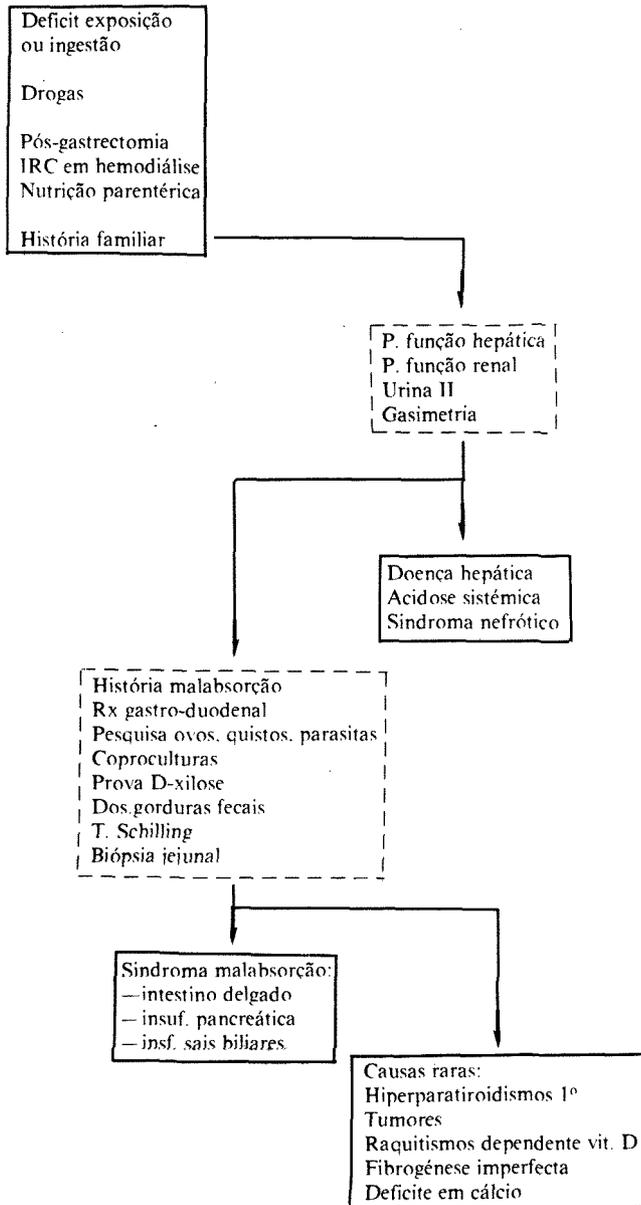
O Rx de tórax, em PA, foi normal e a radiografia da bacia, em AP, mostrou para além de uma hipodensidade óssea generalizada, 2 pseudo-fracturas de Looser-Milkman nos ramos ísquio-púbico e ilíaco esquerdos.

O electrocardiograma foi normal.

DISCUSSÃO DIAGNÓSTICA

O quadro I ilustra o nosso raciocínio diagnóstico em relação à etiologia da osteomalácea. Assim, depois de excluirmos pelo interrogatório da doente, um deficit de exposição solar ou de ingestão de cálcio, fósforo ou vitamina D, a tomada de drogas potencialmente responsáveis por osteomalácea (anticonvulsivantes — fenitoína e barbital, tuberculostáticos — rifampicina e isoniazida e o hidróxido de alumínio), um status pós-gastrectomia, uma insuficiência renal crónica, uma nutrição parentérica total ou as formas familiares de que a doente não apresentava história, a normalidade dos exames laboratoriais realizados noutra sentido permitiu-nos igualmente excluir uma doença hepática, uma acidose sistémica ou um síndrome nefrótico, como causa do quadro ósseo metabólico. Proseguimos então o estudo com vista a detectar ou excluir muito embora a doente não apresentasse, quaisquer queixas síndrome de malabsorção ou passadas do foro gastrointestinal. Um eventual síndrome de malabsorção, a ser causa da osteomalácea, poderia adicionalmente explicar a anemia crónica de que a doente sofria e que já tinha motivado dois internamentos anteriores numa tentativa, sem sucesso, de explicar a sua etiologia.

QUADRO 1
Fluxograma para o diagnóstico das causas de osteomalácia



A pesquisa de ovos, quistos e parasitas nas fezes e as coproculturas foram negativas, o exame radiológico do intestino delgado mostrou dilatação das ansas delgadas sem floculação do bário e a prova da D-xilose mostrou uma

eliminação normal embora com valores próximos do limite inferior da normalidade. Realizamos, então uma biópsia jejunal que mostrou uma atrofia total das vilosidades da mucosa e uma hiperplasia das criptas, acompanhadas por um infiltrado inflamatório linfoplasmocitário, sendo negativa a coloração pelo PAS. Este quadro histológico foi julgado compatível com o diagnóstico de doença celíaca do adulto. (fig 2)

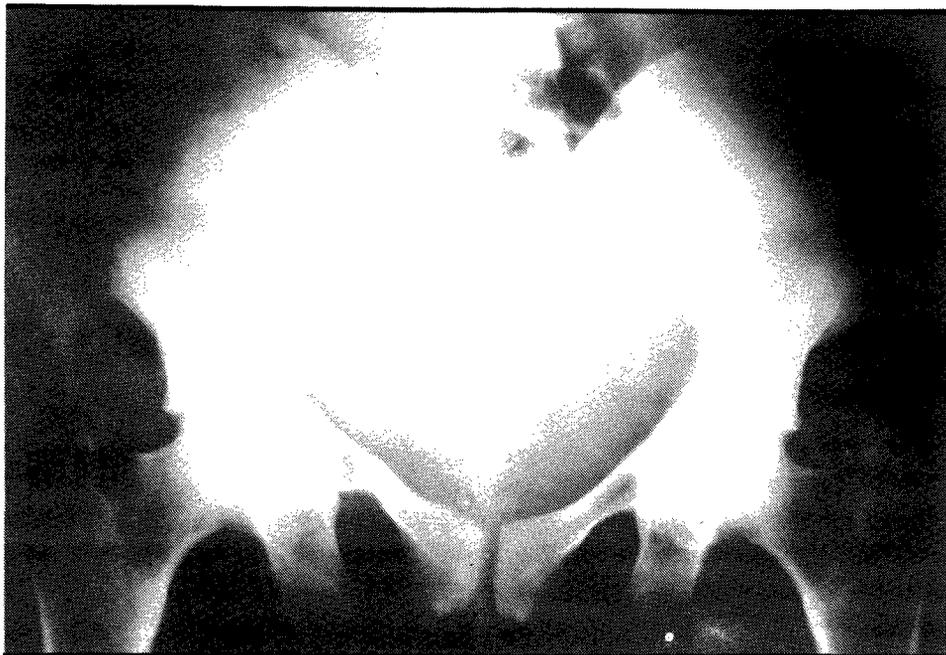


Fig. 2 — Radiograma da bacia mostrando desaparecimento das zonas looser-milkman após terapêutica.

TERAPÊUTICA E EVOLUÇÃO

Iniciada a terapêutica com vitamina D₃ (12000 U/dia), ferro parentérico, dieta sem glúten e medidas de Medicina Física e de Reabilitação, assistiu-se a uma progressiva melhoria clínica, manifestada por um re-início da marcha sem apoio e desaparecimento das mialgias e dores ósseas. Também se verificou uma manifesta melhoria do estado geral, com evolução positiva da curva ponderal.

Laboratorialmente, constatou-se uma progressiva normalização dos valores da hemoglobina (para 12,3g/dl), do cálcio e fósforo séricos, da fosfatase alcalina, e retorno da calciúria e fosfatúria para valores normais. Assistiu-se igualmente a uma negatificação do anticorpo anti-reticulina e a um progressivo desaparecimento das imagens de pseudo-fractura da bacia.

A biópsia jejunal repetida 6 meses após o início da terapêutica e da dieta sem glúten, mostrou desaparecimento dos aspectos histológicos anteriormente descritos.

DISCUSSÃO

A osteomalácea é uma perturbação da normal mineralização da matriz óssea devida a uma diminuição dos níveis circulantes de vitamina D ou a uma baixa dos níveis séricos de fosfatos. Caracteriza-se, histologicamente, por uma acumulação de osteóide com a consequente diminuição da qualidade do osso. Nas crianças associa-se uma disfunção epifisária, com alargamento das epífises e atraso no crescimento longitudinal (raquitismo).

A vitamina D pode ser obtida dos alimentos ingeridos (sob a forma de vitamina D₂) ou a partir de um precursor presente em grandes quantidades na pele (7-dihidrocolesterol), o qual pela acção da luz ultravioleta se transforma em vitamina D₃. O metabolito activo da vitamina D é, no entanto, a 1-25-hidroxivitamina D que se forma no rim a partir de um metabolito intermediário, a 25-hidroxivitamina D, que é sintetizada no fígado a partir da molécula de vitamina D₃. A vitamina D é excretada primariamente na bÍlis sendo a maior parte reabsorvida ao nível do intestino, realizando assim um ciclo êntero-hepático.

A vitamina D tem por principal função facilitar a mineralização óssea, provavelmente por oferecer quantidades adequadas de cálcio para esse efeito, ao aumentar a absorção intestinal deste ião. Por outro lado, a baixa de cálcio ou de fósforo séricos, elementos fundamentais para a mineralização, provocam uma resposta homeostática de hiperfuncionamento ósseo, com um grande aumento de osteóide que, por carência de um daqueles elementos, não se ossifica originando assim um quadro de osteomalácea.

Dado Portugal ser um país beneficiado com um grande número de horas de exposição solar, ao longo de praticamente todo o ano, e dado o facto de a dieta média do português fornecer quantidades adequadas de vitamina D, a forma de osteomalácea por deficiência de aporte de vitamina D é rara na população portuguesa. A malabsorção de vitamina D (por doença intestinal, insuficiência pancreato-biliar ou pós-gastrectomia), a doença hepática crónica e a terapêutica com anticonvulsivantes, serão provavelmente as principais causas de osteomalácea no nosso país, para além da osteomalácea de causa renal que vem assumindo crescente importância, seja por síndrome nefrótico (com perdas renais de vitamina D), mas principalmente por insuficiência renal crónica, com ou sem diálise iterativa (principalmente devido à redução da síntese do metabolito activo 1-25 hidroxivitamina D que ocorre pela diminuição do número de nefrónios funcionantes ou pelo efeito inibidor da sua síntese exercido pela acidose metabólica).

Os doentes que desenvolvem osteomalácea por diminuição dos metabolitos circulantes da vitamina D apresentam hipocalcémia e hipofosfatémia enquanto os casos devidos a hipofosfatémia cursam com níveis séricos de cálcio normais. Em ambos os casos a fosfatase alcalina sérica está persistentemente elevada, testemunhando uma hiperactividade osteoblástica que visa repor o equilíbrio homeostático, dada a deficiente calcificação do osteóide. A calciúria e a fosfatúria têm, em geral, valores inferiores ao normal.

A forma de apresentação clínica da osteomalácea, nesta doente, foi a habitual com as dores ósseas desencadeadas ou agravadas pelo movimento, a cons-

Vioartril-S[®]

SULFATO DE GLUCOSAMINA

ANTIARTRÓSICO

**CORTA O CÍRCULO
vicioso das
artroses**

**TRAVA A DEGENERESCÊNCIA
DA CARTILAGEM**

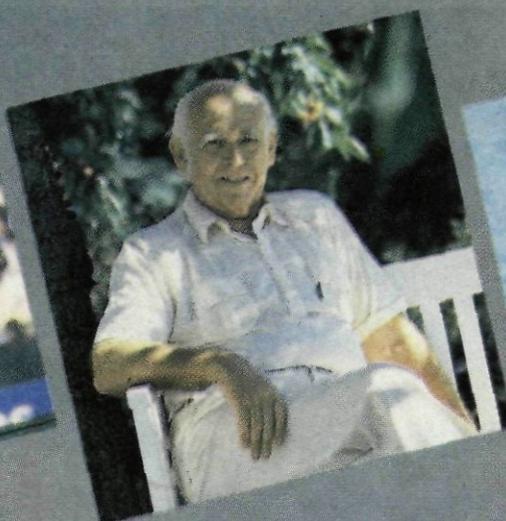
 **DELTA**
LABORATORIOS MASSAMA - QUELUZ
ROTTA RESEARCH

Apresentação:

20 cáps. — 626\$00 (125\$00)
60 cáps. — 1.596\$00 (319\$00)
Injectável 5 x 2 ml — 919\$00 (184\$00)
Duo — (20 + 5) — 1.545\$00 (309\$00)

REUMON

etofenamato

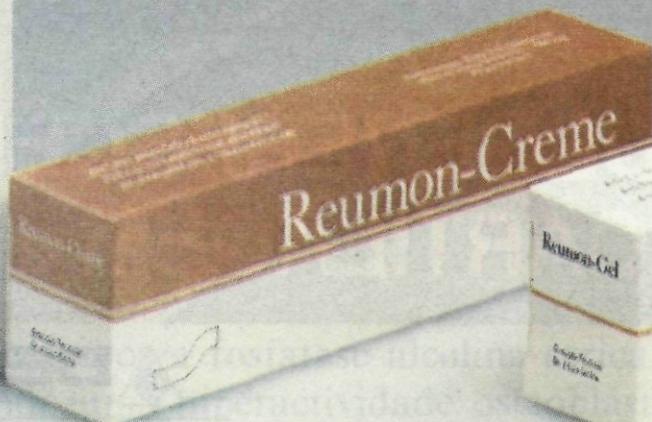
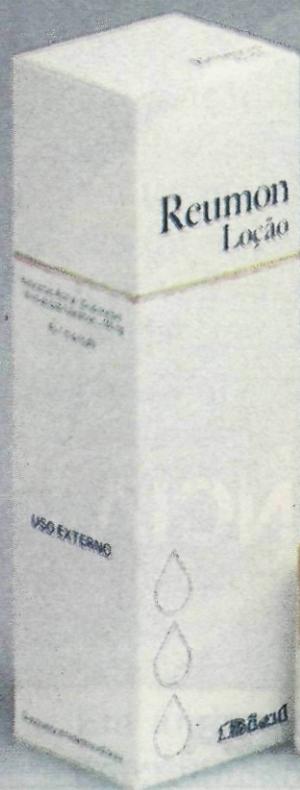


Indicações

- REUMATISMOS INFLAMATÓRIOS
 - Osteoartrose em fase activa
 - Artrite reumatóide
 - Espondilite anquilisante
- REUMATISMOS NÃO ARTICULARES
 - Lumbago
 - Tendinite, epicondilite, miosites
- TRAUMATOLOGIA
 - Contusões
 - Entorses
 - Luxações

Modo de usar

Aplicar 3 ou 4 vezes por dia na região dolorosa, massajando suavemente até completa absorção



a experiencia acumulada

Apresentação e preços:

REUMON-LOÇÃO

Frasco de 200 ml
PVP — 2.410\$00 (CMTD — 42\$00)
Estado — 1.205\$00
Utente — 1.205\$00 (CMTD — 21\$00)

REUMON-CREME

(bisnaga de 100 g)
PVP — 1.336\$00 (CMTD — 37\$00)
Estado — 668\$00
Utente — 668\$00 (CMTD — 18\$50)

REUMON-GEL

(bisnaga de 100 g)
PVP — 698\$00 (CMTD — 19\$00)
Estado — 349\$00
Utente — 349\$00 (CMTD — 9\$50)

tituam o sintoma mais exuberante e limitativo. A dor óssea na osteomalácea deve-se à pressão de estiramento exercida pelas estruturas tendino-ligamentares sobre um osso menos duro do que o habitual, por aumento do volume da sua componente não calcificada (osteóide). As mialgias e a diminuição da força muscular da porção proximal da cintura pélvica, são manifestações igualmente frequentes, podendo mesmo existir uma verdadeira miopatia (1,2) que faltava na nossa doente, atendendo ao electromiograma e aos enzimas musculares, exames que foram sempre normais. Ocasionalmente, a hipocalcémia é suficientemente severa para desencadear quadros de tetania que podem mesmo constituir, ainda que raramente, a manifestação inicial da doença. (3,4).

Radiologicamente, existe uma diminuição generalizada da densidade óssea, indistinguível da osteoporose, sendo no entanto o dado mais característico a existência das pseudo-fracturas de Looser-Milkman. São imagens de rarefacção óssea de forma linear, que atravessam zonas ósseas, simulando assim as soluções de continuidade das fracturas. São frequentemente bilaterais e simétricas e mais habituais ao nível das diáfises dos ossos longos ou nos ossos da bacia. No caso desta doente, para além das zonas de Looser-Milkman que permitiram, só por si, o diagnóstico imediato de uma osteomalácea, a existência da elevação da fosfatase alcalina e uma baixa dos valores séricos e urinários do cálcio e do fósforo, compunham não só o quadro bioquímico desta patologia óssea metabólica, como apontavam já para um deficit dos metabólitos da vitamina D, como factor etiológico. Esta deficiência era devida a uma malabsorção da vitamina D, provocada pela existência sub-clínica de uma doença celíaca do adulto.

A doença celíaca do adulto é caracterizada por uma intolerância ao glúten e as outras proteínas encontradas nos cereais, as quais provocam uma reacção inflamatória da mucosa intestinal que normalmente se manifesta por um síndrome de malabsorção com diarreia e emagrecimento. É mais frequentemente na mulher, com uma distribuição bimodal na idade de aparecimento, surgindo em geral no sexo feminino na 4ª década de vida e no sexo masculino na 7ª década de vida (1,5). Existem três formas de apresentação habituais da doença celíaca do adulto. Esta pode surgir como um franco síndrome de malabsorção, apresentar-se por sintomas constitucionais com a perda de peso, anemia inexplicada, astenia, etc. ou ainda ser revelada por uma neuropatia, uma osteomalácea, uma diátese hemorrágica ou perturbações psiquiátricas. (1).

Durante largos anos a única manifestação da doença celíaca nesta doente foi uma anemia do tipo ferropénico cuja etiologia não foi possível apurar até que o estudo da osteomalácea, entretanto instalada, permitiu detectar a doença de base.

É suposta uma base genética para esta afecção dado que cerca de 85-90% dos doentes têm o HLA B₈, o qual está presente em apenas 20-25% dos indivíduos normais (6). O anticorpo anti-reticulina é habitualmente detectável em títulos altos nesta entidade clínica.

Esta doente não só tinha o HLA B₈ como apresentava um anticorpo anti-reticulina fortemente positivo.

Apesar desta doente não referir queixas presentes ou passadas do foro gastrointestinal, a existência da osteomalácea, o seu estado ponderal e de nutri-

ção, a anemia não esclarecida, a detecção do anticorpo anti-reticulina e do HLA B₈ e as, embora inespecíficas, anomalias encontradas no exame radiológico do intestino delgado, levaram-nos à requisição da biópsia jejunal, tendo o exame anátomo-patológico do fragmento de biópsia constatado a existência dos aspectos histológicos sugestivos da doença celíaca.

A osteomalácea como forma de apresentação única ou manifestação principal da doença celíaca do adulto não é rara, embora diferentes autores tenham encontrado prevalências muito dispare. É uma consequência directa da malabsorção da vitamina D induzida por esta doença.

Embora a anemia megaloblástica, por deficit de absorção de vitamina B₁₂ ou ácido fólico, seja a mais frequentemente encontrada na doença celíaca do adulto, não é raro encontrar-se a anemia ferropénica, tal como acontecia nesta doente. Esta ferropenia é devida a uma malabsorção selectiva ou preferencial do ferro ou a perdas aumentadas deste elemento ao nível da mucosa intestinal lesada pela doente de base (7).

A rápida recuperação da doente desde o primeiro dia da instituição da terapêutica, recuperação que se manifestou inclusivamente ao nível histológico, com desaparecimento das anomalias anteriormente encontradas, constitui mais um argumento a favor do diagnóstico definitivo.

Este caso alerta para a possibilidade de a anemia de causa não esclarecida ou a osteomalácea, poderem ser sinais isolados de uma doença celíaca do adulto, evoluindo sem quaisquer manifestações do foro gastrointestinal. Por outro lado, a associação clínica de mialgias das coxas e dores ósseas na bacia, causando limitação de capacidade para a marcha, deve sempre levantar a suspeita de um quadro de osteomalácea.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — Bulhus Gastroenterology — Second Ed. Saunders
- 2 — Copeman's Textbook of the Rheumatic Diseases — Sixth Ed. Edit. By J.T. Scott
- 3 — LOPEZ I., CASELLAS F., ARNAU J. M., GUARNER L., VILASECA I. — Medicina Clinica (Barcelona) 1984; 82:38
- 4 — CASELLAS F., ACCARINO A., SALET A., VIVANCOS J. L., Guarner L. — Medicina Clinica (Barcelona) 1985; 84:46
- 5 — SWINSON CM, LEVI AJ. — British Medical Journal Vol. 281:1258
- 6 — Harrison's Principles of Internal Medicine: 9º Ed.
- 7 — Gastroenterology 1984; 47:636

RÈGLES DE PUBLICATION

1. La Rédaction reçoit des travaux cliniques ou de recherche de cette spécialité ou d'autres qui en soient liés. Elle se réserve le droit d'accepter seulement des articles encore inédits.
2. Les articles publiés et les textes des communications présentées aux séances scientifiques de la Société, ou organisées sous son patronage, demeure propriété de la l'«Acta». La Rédaction se réserve le droit d'autoriser son insertion, total ou partielle, dans d'autres publications.
3. Les opinions émises dans les articles signés n'engagent que la responsabilité de leurs auteurs.
4. Les articles peuvent être rédigés en portugais, français, anglais ou espagnol, en trois exemplaires, dactylographiés double interligne, sur une seule face du papier, avec des marges larges.
5. Les titres seront présentés en portugais, français et anglais (ou espagnol, ou allemand); le(s) nom(s) de l'auteur (ou des auteurs) et leur(s) titre(s) académique(s) et professionnel(s); l'organisme d'où le travail est issu ou celui auquel l'auteur appartient et le nom de son directeur; localité et pays.
6. Le texte doit être précédé d'un résumé, bref mais précis en portugais, français et anglais (ou espagnol, ou allemand).
7. Chaque article donne droit à cinq figures au maximum; au delà ce nombre la Rédaction se réserve le droit de les faire payer par son prix. Les photographies doivent être si nettes pour permettre la reproduction; les graphiques et les dessins, exécutés avec de l'encre noire sur du papier blanc, sur des feuilles séparées, notés à l'envers, la légende dactylographiée et l'ordre numérique.
8. Les références bibliographiques, selon l'index medicus: surnom (en majuscules), nom et prénom de l'auteur (ou des auteurs); titre, nom de la publication ou de l'auteur; localité; volume; numéro; page; année. On doit respecter l'ordre alphabétique du dernier nom de l'auteur (ou du premier auteur).
9. Chaque auteur a le droit de 25 tirés à part gratuits. Au delà ce nombre, elles seront débitées par son prix, si en sont demandées en avance.
10. La Rédaction se charge de la correction des épreuves.
11. Pour la citation bibliographique: *Acta Reuma. Port.*, volume, tome, page et année.
12. On demande l'échange. Exchange solicited. Se solicite el cambio. Man bitted um Austausch.

NORMS OF PUBLICATION

1. The Editing Committee accepts scientific articles on clinical aspects or on research of this speciality or allied ones. It reserves the right to accept only inedit works.
2. Published articles and texts of the papers presented during the scientific sessions of the Society or in those it organizes, are a property of the «Acta». The Editing Committee reserves the right of authorising their insertion, either partial or total in other publications.
3. The doctrine explained in published articles os of the exclusive responsibility of their authors.
4. The articles can be written in Portuguese, French, English or Spanish. Typewriter in three copies with double spacing, on one side of the paper and with wide margins.
5. They should be refered with the title in Portuguese, French or English (or Spanish, or German); the author(s) name(s) and this (their) academic and professional titles; the institution where the work has been done or where the author works and of the director's name; place and country.
6. A brief and precise abstract should preeced the article in Portuguese, French and English (or Spanish or German).
7. Each article confers a right to five pictures, maximum; the further pictures will be paid by the author. Photographs must be neat enough to permit reproduction. Graphs and drawings should be neade with black ink, on white paper; sach picture on a separate sheet, marked on the black its clear typewriter legend and numbered.
8. Bibliographic reference, according the index medicus; name capital letters, author('s) noun and pronoun; title, name of publication or editor; place; volume; number; page; year. Alphabetic order of author's list name (or that of the first author) should be observed.
9. 25 copies will be provided free to the author of each paper. Additional copies will be charged at cost price, if required soon enough.
10. The Editing Committee is responsible for correcting prools.
11. For a bibliographic reference: *Acta Reuma. Port.*, volume, number, page and year.
12. Exchange solicited. On demande l'échange. Se solicite el cambio. Man bitted um Austausch.

D

Exmo.(s) Colega(s) / Senhor(ões):

A Sociedade Portuguesa de Reumatologia tem o prazer de vos enviar as suas publicações: «ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA» (revista de documentação médica reumatológica) e «BOLETIM INFORMATIVO» (noticiário de informação reumatológica, do País e do Estrangeiro).

São ambas publicadas trimestralmente (Março, Junho, Setembro e Dezembro) e distribuídas aos Membros da Sociedade e, tanto quanto possível, a Instituições médicas e científicas, nacionais e estrangeiras (Ligas e Centros de Reumatologia e afins; Faculdades de Medicina; Universidades e Centros de Investigação; Sociedades Médicas e Científicas; Hospitais e Serviços Clínicos; Revistas e Jornais Médicos), com permuta de publicações e de planos de investigação e de atividade científica, clínica e social.

A Sociedade agradece os nomes e endereços de Instituições deste tipo existentes no País.

Cônsua de que os problemas criados pelas doenças reumatismais transcendem o âmbito médico e devem também interessar toda a comunidade, a Sociedade distribui o seu «Boletim Informativo» também a Entidades oficiais e particulares, a Meios de Informação (Imprensa TV e Rádio) e a Laboratórios de produtos químicos farmacêuticos, em Portugal.

Gratos pela vossa cooperação, subscrevemo-nos com as mais cordiais saudações.

*

Cher(s). Collègue(s) / Monsieur (Messieurs).

La Société Portugaise de Rhumatologie est très heureuse de vous remettre ses publications «ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA» (revue de documentation médicale rhumatologique) et le «BOLETIM INFORMATIVO» (bulletin d'information rhumatologique du Pays et de l'Étranger).

Ces deux publications trimestrielles (mars, juin, septembre, décembre) sont distribuées aux Membres de la Société et, tant que possible, à quelques Institutions médicales et scientifiques du Pays et l'Étranger (Ligues et Centres de Rhumatologie ou alliés; École de Médecine; Universités et Centres de Recherche Scientifique; Sociétés Médicales et Scientifiques; Hôpitaux et Services Cliniques; Revues et Journaux Médicaux), avec l'échange de publications et de plans de recherche et d'activité scientifique, médicale et sociale.

Nous serions très reconnaissants de nous faire parvenir les noms et les adresses de ces Institutions chez vous.

En vous remerciant d'avance votre coopération, nous vous prions d'agréer l'assurance de nos sentiments les plus distinguées.

*

Dear Colleague(s) / Sir(s)

The Portuguese Society of Rheumatology is very good to send you the publications: The «ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA» (review of medical documentation) and the «BOLETIM INFORMATIVO» (bulletin on rheumatological information).

Both publications, appearing every three months (March, June, September and December) are distributed to the Members of the Society and, as much as possible, to the medical and scientific institutions from our own country or foreign ones — Leagues and Centres of Rheumatology or allied ones; Medical Schools; Universities and Centres of Scientific Research; Medical and Scientific Societies; Hospitals and Clinical Units; Medical Reviews and Newspapers.

We intend to exchange publications and information about the plans of research and of scientific, medical and social activity or connected subjects. We will thank you very much to your giving us the names and addresses of those institutions in your Country.

Thanking you for your cooperation, with kind regards.

Mobilisin[®]

creme

Terapêutica anti-reumática directa

- **ANTI-INFLAMATÓRIO**

Estabiliza a membrana dos lisossomas impedindo a libertação de enzimas.

(Inibe os enzimas lisossómicos e a hialuronidase)

- **REGENERADOR DO TECIDO
CONJUNTIVO**

Intensifica a circulação sanguínea.

Normaliza a viscosidade, permeabilidade e propriedades higroscópicas, activando o metabolismo tecidual.

- **ANTÁLGICO**

Pela combinação dos seus princípios activos.

Apresentação:

40 g — 340\$00 (S.N.S. 50%)
100 g — 744\$00
custo do tratamento/dia: 14\$00

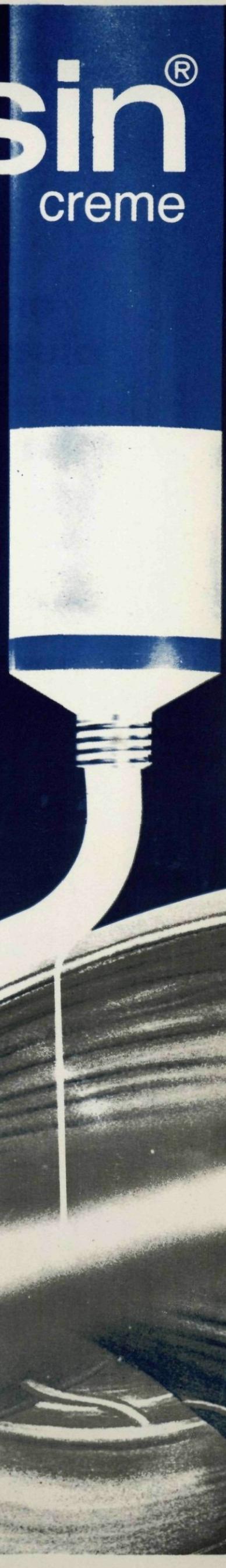
LUITPOLD-WERK
MÜNCHEN

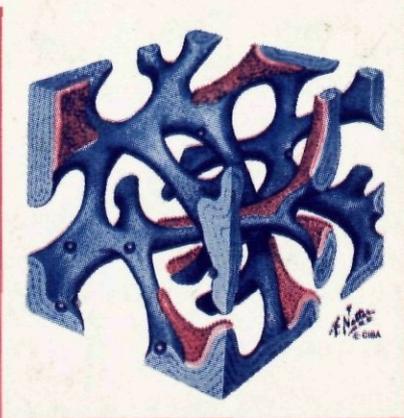
Alemanha Federal



LUITPOLD
DE PORTUGAL

LISBOA





® CIBACALCINA

CALCITONINA
HUMANA DE SÍNTESE
PARA
O TRATAMENTO
DA OSTEOPOROSE



Apresentação

5 ampolas a 0,25 mg (50 UMRC)
5 ampolas a 0,50 mg (100 UMRC)

P.V.P.

2.662\$00
4.814\$00

P. Comp.

532\$00
963\$00

Comparticipação 80%

Informação adicional
disponível em CIBA-GEIGY

DIVISÃO FARMA: Av. 5 de Outubro, 35-2.º
1000 LISBOA

CIBA-GEIGY